

Aus der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit

dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. Detlef Bartsch

**Gegenüberstellung der operativen Thrombembolektomie zur
endovaskulären Therapie bei der akuten Beinischämie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg

vorgelegt von: Johannes Maria Amadé Barde

aus: Frankfurt am Main – Höchst

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Am 03.05.2019

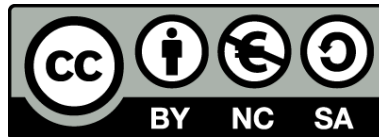
Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof Dr. Helmut Schäfer

Referent: PD Dr. Caroline Rolfes

1. Korreferent: Prof Dr. Hundt

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung mit Stand der Forschung	13
1.1 Ätiologie	14
1.1.1 Embolien	14
1.1.2 Arterielle Thrombosen	14
1.1.3 Andere Ursachen	15
1.2 Epidemiologie	16
1.3 Risikofaktoren	17
1.3.1 Diabetes mellitus	18
1.3.2 Nikotinusus	18
1.3.3 Alter	19
1.3.4 Chronische Niereninsuffizienz	19
1.3.5 Arterielle Hypertonie	20
1.3.6 Dyslipidämie	20
1.3.7 Geschlecht	21
1.3.8 Akute Beinischämie assoziierte Risikofaktoren	21
1.3.8.1 Kardiale Arrhythmien	21
1.3.8.2 Koronare Herzkrankheit	22
1.3.8.3 Gerinnungsfördernde Zustände	22
1.4 Klinische Stadieneinteilung	23
1.5 Klinische Prognose	24
1.6 Diagnostischer Pfad und klinische Präsentation	25
1.7 Therapie	27
1.7.1 Offen-Chirurgische Verfahren	29
1.7.1.1 Thrombembolektomie nach Fogarty	29
1.7.1.2 Thrombendarteriektomie	30
1.7.1.3 Bypassanlage	31

1.7.2 Endovaskuläre Verfahren	33
1.7.2.1 Pharmakologische Thrombolyse	33
1.7.2.2 Kathetergestützte Thrombembolektomie	35
1.8 Fragestellung der Arbeit	37
2. Methodik	38
2.1 Patientenkollektiv	38
2.2 Datensuche und -auswertung	39
2.3 Entität der akuten Beinischämie	39
2.4 Primärintervention	39
2.4.1 Offen-Chirurgische Eingriffe	39
2.4.2 Endovaskuläre Interventionen	40
2.5 Outcomeparameter	40
2.5.1 Primärer Endpunkt	40
2.6.2 Sekundäre Endpunkte	40
2.6.2.1 Peri- oder Postinterventionelle Komplikationen	41
2.6.2.2 Reintervention	41
2.6.2.3 Zeit bis zur Reintervention	41
2.7 Risikofaktoren und Populationseigenschaften	41
2.7.1 Diabetes mellitus	41
2.7.2 Nikotinusus	41
2.7.3 Alter	41
2.7.4 Chronische Niereninsuffizienz	42
2.7.5 Arterielle Hypertonie	42
2.7.6 Dyslipidämie	42
2.7.7 Geschlecht	42
2.7.8 Vorhofflimmern	42
2.7.9 Koronare Herzkrankheit	42
2.7.10 Chronische Herzinsuffizienz	42
2.7.11 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	42
2.7.12 Alkoholismus	42
2.7.13 Leriche-Syndrom	42
2.7.14 Antiphospholipid-Syndrom	43

2.7.15 Vorherige Amputationen	43
2.8 Statistische Auswertung	43
2.8.1 Regressionsanalysedaten und Cox-Regressionsmodell	43
3. Ergebnisse	45
3.1 Gruppencharakteristika, Komorbiditäten und Risikofaktoren	45
3.1.1 Diabetes mellitus	46
3.1.2 Nikotinusus	46
3.1.3 Alter	46
3.1.4 Chronische Niereninsuffizienz	47
3.1.5 Arterielle Hypertonie	47
3.1.6 Dyslipidämie	48
3.1.7 Geschlecht	48
3.1.8 Vorhofflimmern	48
3.1.9 Koronare Herzkrankheit	48
3.1.10 Chronische Herzinsuffizienz	49
3.1.11 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	49
3.1.12 Alkoholus	49
3.1.13 Leriche Syndrom	49
3.1.14 Antiphospholipid-Syndrom	50
3.1.15 Vorherige Amputation	50
3.1.16 Extremitätenseite	50
3.1.17 Höhe des Verschlusses	51
3.1.18 Interventionsart	51
3.1.19 Stentapplikation begleitend	52
3.2 Outcomeparameter	53
3.2.1 Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt	53
3.2.2 Sekundäre Endpunkte	54
3.2.2.1 30-Tages-Mortalität	54
3.2.2.2 1-Jahres-Mortalität	54
3.2.2.3 Gesamtmortalität	55
3.2.2.4 Komplikationsrate	56
3.2.2.4.1 Komplikationsarten	56
3.2.2.5 Major- und Minoramputationen	58
3.2.2.6 Amputationshöhe	58

3.3 Regressionsanalysedaten	59
3.3.1 Gruppencharakteristika, Komorbiditäten und Risikofaktoren in den Regressionsanalysegruppen	59
3.3.2 Outcomeparameter in Regressionanalysedaten	60
3.3.3 Zeit bis zur Reintervention	62
4. Diskussion	64
4.1 Einführung	64
4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse	65
4.2.1 Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt	65
4.2.2 Sekundäre Endpunkte	68
4.2.2.1 Mortalitätsraten	68
4.2.2.2 Amputationen	69
4.2.2.3 Komplikationsrate	70
4.2.2.4 Zeit bis zur Reintervention	73
4.3 Methodenkritik	74
4.4 Fazit und Ausblick	75
5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis	81
7. Verzeichnis der akademischen Lehrer	98
8. Danksagung	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der pAVK in Prozent aus dem Englischen übersetzt nach Savji et al. (Savji et al. 2013)	19
Abbildung 2: Kategorien der akuten Beinischämie in ihrer Häufigkeit der klinischen Präsentation (Norgren et al. 2007)	24
Abbildung 3: Algorhythmus für die Behandlung der akuten Beinischämie aus dem Englischen übersetzt (Creager et al. 2012)	28
Abbildung 4: Nikotinus in den Interventionsgruppen in Prozent (%).....	46
Abbildung 5: Altersstruktur der eingeschlossenen Patienten in Mittelwert \pm Standardabweichung	47
Abbildung 6: Auftreten des Risikofaktors Hypertonie in den Interventionsgruppen in Prozent (%)	48
Abbildung 7: Periphere arterielle Verschlusskrankheit in den Interventionsgruppen in Prozent (%).....	49
Abbildung 8: Extremitätenseite in den Interventionsgruppen in Prozent (%).....	50
Abbildung 9: Die Verteilung der Verschlusshöhe auf die Interventionsgruppen in Prozent (%)	51
Abbildung 10: Anzahl der durchgeführten offen-chirurgischen Primärinterventionen in absoluten Zahlen	52
Abbildung 11: Anzahl der durchgeführten endovaskulären Primärinterventionen in absoluten Zahlen	52
Abbildung 12: Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen	54
Abbildung 13: Sekundärer Endpunkt 30-Tages-Mortalität der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen	54
Abbildung 14: Sekundärer Endpunkt 1-Jahres-Mortalität der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen	55
Abbildung 15: Kaplan-Meyer-Kurve der Gesamtmortalität in der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe	55
Abbildung 16: Komplikationsarten der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen	57
Abbildung 17: Anzahl der Amputationen in den Interventionsgruppen in absoluten Zahlen	58
Abbildung 18: Altersstruktur der eingeschlossenen Patienten in der Regressionsanalyse	60
Abbildung 19: Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt der beiden Interventionsgruppen der Regressionsanalyse in absoluten Zahlen	61

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Reintervention (Rot=Endovaskulär, Schwarz=Offen-Chirurgisch).....	62
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Beinischämie nach Rutherford et al. (Schwarzwälder und Zeller 2013).....	23
Tabelle 2: Vergleich primärer Ätiologie der akuten Beinischämie aus dem Englischen übersetzt (Henke 2009).....	26
Tabelle 3: Gruppencharakteristika der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe in absoluten Zahlen, in Prozent (%) und deren Signifikanz.....	46
Tabelle 4: Signifikanztests der Altersstruktur der Interventionsgruppen.....	47
Tabelle 5: Outcomeparameter der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen, Prozent (%) und p-Werten.....	53
Tabelle 6: Komplikationsarten der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen und in Prozent (%).....	57
Tabelle 7: Gruppencharakteristika der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe bezogen auf die femorale und popliteale Verschlusshöhe in absoluten Zahlen, in Prozent (%) oder in Mittelwerten \pm Standardabweichung und Signifikanzwerte.....	59
Tabelle 8: Outcomeparameter in den Regressionsanalysegruppen in absoluten Zahlen, in Prozent (%) oder in Mittelwerten \pm Standardabweichung und Signifikanzwerte	61
Tabelle 9: Zeit bis zur Reintervention in Tagen.....	62
Tabelle 10: Adjustierung durch das Cox-Modell für die verschiedenen Komorbiditäten und Gruppenmerkmale als Störgrößen für die Zeit bis zur Reintervention in Hazard Ratio mit Konfidenzintervallen und p-Werten	63

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial Index
AFC	Arteria femoralis communis
AFP	Arteria femoralis profundus
AFS.....	Arteria femoralis superficialis
AHA/ACC.....	American Heart Association und American College of Cardiology
ALI.....	Acute Limb Ischemia
APS	Antiphospholipidsyndrom
AVI	Acute Viszeral Ischemia
CDT	Kathetergestützte Thrombolyse
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CLI.....	Chronische Limb Ischemia
CTA	Computertomographische Angiographie
d	Tage
DES	Drug-eluted Stent
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ER.....	Endovaskuläre Interventionsgruppe
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HKS	Herzkreislaufsystem
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
M	Mittelwert
MI	Akuter Herzinfarkt
MRA.....	Magnetic Resonance Angiography
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR.....	Offen-chirurgische Interventionsgruppe
PAT	Perkutane Aspirationstherombektomie
pAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMT	Perkutane mechanische Thrombektomie
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
py.....	Pack years
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
r-PA.....	Rekombinanter Plasminogen Activator

r-tPA Rekombinantes - tissue Plasminogen Activator
 SD Standardabweichung
 SK..... Streptokinase
 TASC II..... Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease
 TEA..... Thrombendarteriektomie
 tPA Tissue Plasminogen Activator
 UK Urokinase
 VTG Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

1. Einleitung mit Stand der Forschung

Die akute Beinischämie – Acute Limb Ischemia (ALI) – ist durch einen plötzlichen Abbruch oder eine schnell progrediente Verminderung der arteriellen Perfusion in der betroffenen Extremität charakterisiert, die ein potenziell vitales Risiko für diese darstellt. Es besteht in der betroffenen Extremität noch kein kollateraler Blutfluss, der eine ausreichende Perfusion des Gewebes gewährleisten könnte (Craeger et al. 2012). Somit äußert sich das vitale Risiko klinisch mit einem ischämischen Ruheschmerz, ischämischen Ulzera und/oder Gangrän und macht nicht selten eine Amputation notwendig. In der „Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)“ erfolgt die Definition der ALI nach dem Zeitfaktor. Patienten, die sich innerhalb von zwei Wochen nach Beginn des akuten Ereignisses vorstellen, fallen in die Kategorie der akuten Beinischämie. Liegt das Ereignis länger als zwei Wochen zurück, wird es als eine chronische Beinischämie – Chronic Limb Ischemia (CLI) – klassifiziert (Norgren et al. 2007).

Die ALI und CLI sind die zwei schwerwiegendsten und zu unterscheidenden klinischen Syndrome der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Allerdings gilt nicht, dass jeder ALI eine pAVK zu Grunde liegt. Hier ist eine Differenzierung an Hand der Ätiologie der Erkrankung nötig. Resultiert der Arterienverschluss aus einer Thrombose durch eine arteriosklerotische Vorverengung des Gefäßes, ist der Rückschluss auf die pAVK als Grunderkrankung eindeutig. Ist die Ursache ein Embolus bei kardialen Vorhofflimmern, eine Dissektion oder ein Trauma, kann, muss aber nicht gleichzeitig eine pAVK vorliegen (Mitchell et al. 2018).

Die Behandlung der ALI erfordert einen vaskulären Spezialisten. Entweder wird offen-chirurgisch interveniert mittels Thrombembolektomie, Thrombendarteriektomie oder Bypassanlage oder aber endovaskulär durch Thrombolyse, perkutane transluminale Angioplastie (PTA) oder Aspirationsthrombektomie (Gerhard-Herman et al. 2016).

Trotz technischer Fortschritte speziell im endovaskulären Bereich blieb die Morbidität, Mortalität und Amputationsrate bei akuter Beinischämie hoch. TASC II spricht von einer 10 – 30-prozentigen Amputationsrate innerhalb der ersten 30 Tage (Norgren et al. 2007). Nach Baril et al. liegt die Mortalität zwischen 20 – 40 % und die Amputationsrate zwischen 12 – 50% (Baril et al. 2013). Es ist unabdingbar, eine sofortige Diagnostik und Therapie einzuleiten, um die bedrohte Extremität zu erhalten.

1.1 Ätiologie

Man kann die ALI in drei verschiedene Entitäten unterteilen. Die ALI kann durch einen Embolus, einen Thrombus oder sonstige Ursachen wie z.B. ein Trauma auftreten.

1.1.1 Embolien

Nach Walker liegt eine arterielle Embolie als Ursache für eine ALI nur in etwa 15% der Fälle vor (Walker 2009). Konträr zu dieser Aussage gibt Schumann et al. an, dass 70-80% der akuten Arterienverschlüsse auf einem Embolus basieren (Schumann et al. 2007). 90% der arteriellen Embolien sind von kardialer Ursache (Walker 2009). Ein kardialer Embolus kann durch ein Vorhofflimmern, ein myokardiales Ereignis, eine Endokarditis, eine Herzklappenerkrankung, ein atriales Myxoma oder durch eine künstliche Herzklappe auftreten (Norgren et al. 2007). Am häufigsten ist aber die Thrombusformation aufgrund eines Vorhofflimmerns und nach einem stattgefundenen Herzinfarkt oder einer linksventrikulären Dysfunktion. Etwa zwei Drittel der nonzerebralen Embolien treten in Gefäßen der unteren Extremität auf; die Hälfte davon verlegt die iliofemorale Strombahn (Clagett et al. 2004). Der gewöhnliche Patient mit einer arteriellen Embolie weist keine vorhergehende Claudicatio-symptomatik auf. Der Embolus setzt sich meistens an Bifurkationsstellen im arteriellen Gefäßsystem ab, da dort das Gefäßkaliber abnimmt (Hirsch et al. 2011). Bei einer vorherigen arteriosklerotischen Veränderung ist der Gefäßdurchmesser zusätzlich vermindert und macht ein Festsetzen des Embolus wahrscheinlicher. Nach Abbott sind die femorale, iliakale und popliteale Bifurkation in der unteren Extremität am häufigsten betroffen (Abbott 1982). Es besteht die Möglichkeit eines Sattellembolus im aortoiliakalen Übergangsbereich. Nach Ha und Mercer kann dieser bilaterale ALI produzieren und geht mit einer höheren Mortalitätsrate einher (Ha 1999, Mercer 2001). Neben einer kardialen Embolie als Ursache gibt es noch weitere Emboliequellen: ein Thrombus oder Plaque aus einer arteriosklerotischen Läsion, ein thrombosiertes Aneurysma oder ein Cholesterinembolus mit folgendem Blue-Toe-Syndrom. Selten liegt eine paradoxe Embolie vor, indem sich ein venöser Thrombus löst und über einen septalen Defekt, wie z. B. einem persistierenden Foramen ovale, ins arterielle System gelangt (Miller 2010). Die meisten dieser Patienten sind jünger und ohne Krankheitsgeschichte einer kardialen Vorerkrankung oder einer pAVK.

1.1.2 Arterielle Thrombosen

Die akute Beinischämie wird in 85% der Fälle durch eine akute arterielle Thrombose hervorgerufen (Walker 2009). Konträr dazu spricht Schumann von 20 – 30 % akuten lokalen Thrombosen (Schumann et al. 2007). Sie bilden sich typischerweise an bereits existenten

arteriosklerotischen Veränderungen, bestehenden Aneurysmen oder an bereits vorbehandelten Stellen mit Stents oder Bypässen. Unter bestehenden Aneurysmen sind popliteale Aneurysmen die häufigsten und führen durch Aneurysmathrombosierung und durch Embolie aus dem gebildeten Thrombus zu einer akuten Beinischämie (Pulli et al. 2006).

Eine gewöhnliche Lokalisation der Thrombose ist die Arteria femoralis superficialis (AFS), obwohl ein Verschluss generell überall auftreten kann (Hirsch et al. 2005). Bei einem autologen Venenbypass kann eine Thrombosierung an der Anastomose, an verbliebenen Venenklappen oder durch sonstige technische Probleme hervorgerufen werden (Vemulapalli et al. 2015). Im Gegensatz dazu kann bei einem synthetischen Material die Thrombose im gesamten Bypass, auch ohne vorhergehende strukturelle Veränderung, stattfinden. Der pathophysiologische Mechanismus der akuten Beinthrombose ist erklärbar durch die Virchow-Trias aus dem Jahr 1856, die über einen verringerten Blutfluss, eine abnormale Gefäßwandkonstitution und eine veränderte Zusammensetzung des Bluts definiert wird. Durch eine progressive arteriosklerotische Verengung des Gefäßes verringert sich der Blutfluss und führt letztendlich zur Thrombose (Vemulapalli et al. 2015). Eine weitere Ursache für eine Thrombose kann eine Intraplaquehämorrhagie und somit eine lokale Hyperkoagulabilität sein.

Klinisch fällt auf, dass eine hervorgerufene Ischämie, bei einer bereits existierenden arteriellen arteriosklerotischen Läsion, meist weniger akut als bei einer arteriellen Embolie ohne vorbestehende Arteriosklerose ist. Dieser Unterschied kommt durch Kollateralen in arteriosklerotischen Patienten zustande, die sich im Laufe der Zeit entwickelt haben (Hirsch et al. 2005). Bei einem Verschluss einer Arterie können diese Kollateralen die Verringerung der Durchblutung kompensieren, sodass Patienten keine Veränderung oder nur eine geringe Verschlechterung Ihrer Symptomatik verspüren. Bei o.g. Plaqueruptur kann aber die Schwere und Geschwindigkeit der Ischämie deutlich schlimmer sein und nicht alle klassischen Stadien einer pAVK von Claudicatio bis Ruheschmerz durchlaufen (O'Connell et al. 2009).

1.1.3 Andere Ursachen

Hyperkoaguläre Zustände wie das Antiphospholipidsyndrom, das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT 2) oder entzündliche arterielle Krankheiten, wie Buerger's Disease, Takayasu Arteritis, Riesenzellarteritis, Morbus Behcet und Polyarteritis nodosa können eine arterielle Thrombose und somit eine ALI verursachen (Vemulapalli et al. 2015). Auch Zustände einer allgemeinen Minderperfusion aufgrund einer kongestiven Herzinsuffizienz, Hypovolämie oder Hypotension können in Einzelfällen eine ALI hervorrufen (O'Connell et al. 2009).

Ein arterielles Trauma als Komplikation durch vaskuläre oder kardiologische interventionelle Diagnostik oder Interventionen wächst in der Ursachenprävalenz einer ALI. Vaskuläre Komplikationen, wie ein Hämatom, arteriovenöse Fisteln, ein Pseudoaneurysma, eine arterielle Okklusion, eine Dissektion oder eine Cholesterolembolie werden beschrieben (Tavris et al. 2012, Lichtman et al. 2014). In einer retrospektiven amerikanischen Studie kommt es bei etwa 1% der invasiven kardiologischen Diagnostik oder Interventionen zu einer vaskulären Komplikation, die eine gefäßchirurgische Versorgung erfordert (Lichtman et al. 2014). Verschlusssysteme sind gegenüber einer manuellen Kompression zur Verringerung von vaskulären Komplikationen nach einer Koronarintervention zu empfehlen (Tavris et al. 2012). Es besteht auch die Möglichkeit einer Thrombusbildung an einer Schleuse oder einer Katheterspitze mit nachfolgender Thrombembolie bei der Schleusenentfernung. Zusätzlich kann bei Verletzungen der unteren Extremität im Rahmen eines Traumas eine arterielle Verletzung mit einer akuten Beinischämie hervorgerufen werden. Hier können zwei unterschiedliche Pathologien vorliegen. Erstens, es entsteht eine arterielle Dissektion, die ein distales Gefäß verlegt und durch die Okklusion einen akuten Arterienverschluss verursacht. Oder zweitens, eine externe Kompression, beispielsweise ein Kompartmentsyndrom, führt zur ALI (O’Connel et al. 2009).

Nach Eckstein bleibt in etwa 5 bis 10% der Patienten mit einer ALI die Ursache ungeklärt (Eckstein 1998). Dormandy spricht von 10 bis 15% der Patienten, bei denen eine Differenzierung der Verschlussursache anhand der Anamnese und der Untersuchung allein nicht möglich ist (Dormandy 1999).

1.2 Epidemiologie

Es existieren wenige Informationen zur genauen Inzidenz der akuten Beinischämie (Howard et al. 2015). Die Inzidenz schwankt zwischen 7-15/100.000 (Schwarzwälder und Zeller, 2013). Eckstein et al. hält fest, dass die absolute Fallzahl der Hauptdiagnose „Arterielle Embolie und Thrombose“ (I74) von 2005 bis 2012 um ca. 17% zugenommen hat (Eckstein et al. 2014). Bezogen auf die deutsche Bevölkerung liegt die Prävalenz bei Krankenhausaufenthalten wegen einer arteriellen Embolie oder Thrombose bei 21.089 Patienten (Stand 2013). Bei diesen Daten wurden nur Hauptdiagnosen unter vollstationären Patienten mit dem ICD-10-Code I74 berücksichtigt. Aus diesen Daten geht die Altersstruktur des Patientenkollektivs hervor. 71,7% waren 65 Jahre und älter; 50,78% waren 75 Jahre und älter. Es gibt keine weitere Aufschlüsselung der Daten bezüglich der anatomischen Lokalisation des Verschlusses. Dies verhindert einen direkten Rückschluss auf die akute Beinischämie, aber erlaubt eine

Orientierung bezüglich der Häufigkeit dieser Erkrankung, da nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie das Krankheitsbild in „85% aller Fälle eine der unteren Extremitäten“ betrifft (Hennig 2008: 1).

Es gibt konkrete epidemiologische Studien über die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Patienten während eines Krankenhausaufenthaltes in Deutschland. Laut Malyar et al. stieg von 2005 bis 2009 die Prävalenz der pAVK von 400.928 (2,67%) auf 483.961 (3%), das entspricht einem prozentualen Anstieg von 20,7% (Malyar et al. 2013).

Durch die steigende Prävalenz in Deutschland erhöhten sich folglich auch die Anzahl der Revaskularisationsmaßnahmen. Endovaskulär gab es insgesamt einen Interventionszuwachs von 2005 auf 2009 von 46%; offen-chirurgisch wurden 2009 67% mehr Thrombembolktomien und 42% mehr Endarteriektomien durchgeführt (Malyar et al. 2013). Malyar et al. gibt auch die Behandlungskosten der Patienten mit pAVK in Deutschland an. Die Kosten stiegen um 21% von 2007 (2,14 Mrd. €) auf 2009 (2,56 Mrd. €). Dabei betrugen die durchschnittlichen stationären Kosten eines an Claudicatio intermittens leidenden Patienten 4506 € und 6791€ bei Patienten mit kritischer Beinischämie. 52% der Gesamtkosten der pAVK Behandlung entfallen auf das Patientenkollektiv mit kritischer Beinischämie (Malyar et al. 2013). Bei der bestehenden demographischen Entwicklung in Deutschland weist auch diese Entwicklung die Notwendigkeit einer optimalen Versorgung erkrankter Patienten und die Prävention für die Gesamtbevölkerung Deutschlands auf.

1.3 Risikofaktoren

Ein thrombotischer Verschluss basiert häufig auf einer pAVK als Grunderkrankung. Deshalb werden im folgenden Abschnitt die dafür assoziierten Risikofaktoren in absteigender Gewichtung erläutert. Es gilt, dass viele der folgenden Risikofaktoren mit dem Krankheitsbild der pAVK assoziiert werden, es aber keine prospektiven, kontrollierten, randomisierten klinischen Studien gibt, die beweisen, dass eine Veränderung jedes einzelnen Risikofaktors den Krankheitsverlauf der pAVK verändert (Norgren et al. 2007). Diese positive Beeinflussung wurde bisher nur bei Raucherentwöhnung und der Therapie einer Dyslipidämie nachgewiesen. Die Risikofaktoren, die mit der pAVK assoziiert sind, orientieren sich stark an den kardiovaskulären Risikofaktoren (Johner et al. 2014). Darunter fallen Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und chronische Niereninsuffizienz. Joosten et al. wiesen erstmals den Kombinationseffekt von Risikofaktoren auf die ALI auf. Bei 0 Risikofaktoren lag die Inzidenz bei 9/100.000 Personen pro Jahr, bei zwei Risikofaktoren 47/100.000 und bei

allen vier Risikofaktoren bei 186/100.000 (Joosten et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Eraso et al. (Eraso et al. 2014).

Unabhängig von den Risikofaktoren der pAVK sind für das Krankheitsbild der akuten Beinischämie spezifische Risikofaktoren, beispielsweise für die Entwicklung eines Embolus oder einer arteriellen Thrombose außerhalb der Erkrankung der pAVK, zu erwähnen.

1.3.1 Diabetes mellitus

Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der pAVK wurde bereits in vielen Studien nachgewiesen und ist neben dem Rauchen der bedeutendste Risikofaktor (Odds Ratio 3-3.7, Norgren et al. 2007). Für Patienten, die an Diabetes mellitus leiden, gilt laut Selvin, dass bereits ein Anstieg des HbA1c um 1% das Risiko eine pAVK zu entwickeln um 26% erhöht (Selvin et al. 2004). Zudem beeinflusst die Höhe des HbA1c den Verlauf der pAVK. Ein schlecht kontrollierter Diabetes mellitus mit HbA1c Werten über 7,5% macht eine Hospitalisierung im Rahmen der pAVK fünf Mal wahrscheinlicher (Selvin et al. 2006). Bei Amputationen oder Revaskulationsmaßnahmen spielen laut Selvin die mikrovaskulären Prozesse eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Symptomatik des ischämischen Beines und somit auch auf den Erhalt der Extremität (Selvin et al. 2006). Wundheilungsstörungen, Ulzerationen oder eine diabetische Polyneuropathie sind eng mit einer Amputation verbunden (Norgren et al. 2007). Von ähnlichen Ergebnissen berichtet Howard: Diabetes mellitus erhöht im Zusammenspiel mit anderen Komorbiditäten und der Schwere der pAVK die Wahrscheinlichkeit ein Major Advent (Amputation oder Tod) im Verlauf der Behandlung zu erleiden (Howard 2015).

1.3.2 Nikotinusus

Der Zusammenhang zwischen Nikotinusus und der pAVK wurde erstmals von Erb 1911 entdeckt. Er berichtete von einem dreifach häufigeren Auftreten von Claudicatio intermittens bei Rauchern als bei Nichtrauchern (Erb 1911). TASC II gibt die Odds Ratio für Nikotinusus bei pAVK zwischen 2,9 und 3,8 an (Norgren et al. 2007). Zusätzlich diagnostiziert man die pAVK bei Rauchern im Durchschnitt zehn Jahre früher als bei Nichtrauchern (Norgren et al. 2007). Der Krankheitsverlauf ist zudem abhängig von der Stärke des Nikotinusus. Starke Raucher (≥ 25 Zigaretten/Tag) haben ein vierfach höheres Risiko an einer Claudicatio intermittens zu erkranken als Nichtraucher (Norgren et al. 2007). Laut der Edinburgh Artery Study minimiert der Verzicht auf Nikotinkonsum das relative Risiko an einer Claudicatio intermittens zu erkranken von 3.7 auf 3.0 (Fowkes 1991). Einschränkung muss erwähnt werden, dass die Dauer des Verzichts auf Nikotin eine wichtige Rolle spielt (Joosten et al. 2012). Je länger der rauchfreie Abschnitt ist desto geringer ist das Risiko an einer pAVK zu erkranken, aber auch nach 20 oder mehr Jahren ist das Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern noch erhöht (Joosten et al. 2012). Eine weitere

wichtige Rolle spielt die Menge an gerauchten Zigaretten pro Tag. Das Risiko steigt mit der Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und der Gesamtzahl an pack years (py) (Powell et al. 1997, Price et al. 1999, Willigendael et al. 2004). Joosten et al. publizierte eine Hazard Ratio (HR) bei Nichtrauchern von 1, bei 1-14 Zigaretten pro Tag eine HR von 5,6; bei 15-24 Zigaretten pro Tag eine HR von 9,5; bei ≥ 25 Zigaretten pro Tag eine HR von 12,9. Ein ähnlicher Trend ließ sich bei der Gesamtanzahl an pack years feststellen: 0 py HR 1; <10 py HR 1; 10-24 py HR 1,4; 25-44 py HR 3,1; 45-64 py HR 6,0; ≥ 65 py HR 7,9 (Joosten et al. 2012).

1.3.3 Alter

Das Alter ist ein dominierender alleinstehender nichtbeeinflussbarer Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK. Ab einem Alter über 70 Jahren haben Personen ein signifikant höheres Risiko an pAVK zu erkranken. Dargestellt wird dies in Abbildung 1. Pro 10-Jahre Alterszuwachs steigen die Odds Ratio an einer pAVK zu erkranken um 2,14 (Savji et al. 2013); TASC II gibt eine Odds Ratio zwischen 1,9 und 3 pro 10 Jahre Alterszuwachs an (Norgren et al. 2007). Diese Entwicklungen zeigen auch andere Prävalenzstudien über die pAVK (Newman et al. 1993, Sigvant et al. 2007, Norgren et al. 2007). TASC II gibt eine Prävalenz bei einem Alter über 70 Jahren zwischen 15 und 20% an (Norgren et al. 2007). Howard et al. bestätigt diese hohe Altersprävalenz in Bezug auf die ALI: das Durchschnittsalter bei einem behandlungsbedürftigen arteriellen Ereignis, wie ALI, CLI oder Acute Visceral Ischemia (AVI), liegt bei ≥ 75 Jahren (Howard 2015). Somit kann man auch bei der ALI von einem alten Patientenkollektiv sprechen.

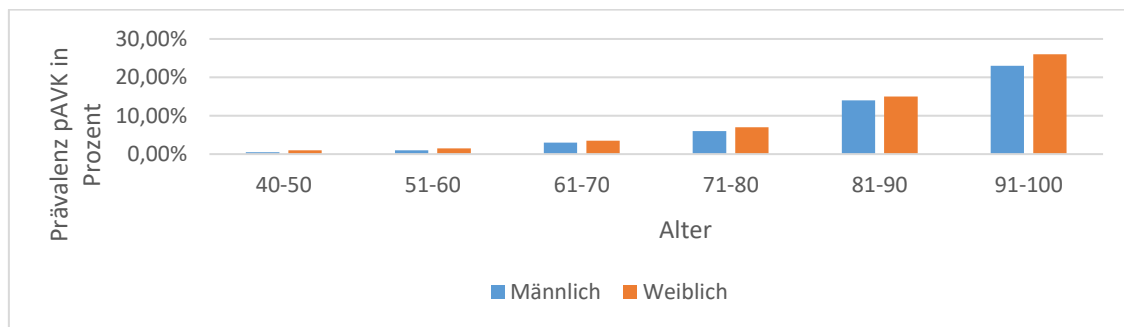


Abbildung 1: Prävalenz der pAVK in Prozent aus dem Englischen übersetzt nach Savji et al. (Savji et al. 2013)

1.3.4 Chronische Niereninsuffizienz

Verschiedene Studien weisen eine Assoziation mit dem Risikofaktor chronische Niereninsuffizienz und pAVK auf (Liew et al. 2008, O'Hare et al. 2004). Norgren et al. gibt die Odds Ratio zwischen 1,3 und 2,1 für die renale Insuffizienz in Bezug auf die pAVK an (Norgren et al. 2007). Vor allem bei Patienten, die sich im Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz inklusive Hämodialyse befinden, ist die Prävalenz der pAVK mit 25,3% erhöht (Rajagopalan et al.

2006). Die chronische Niereninsuffizienz erhöht im Zusammenspiel mit anderen Komorbiditäten und der Schwere der pAVK die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio 1,53 (0,89-2,61) ein Major Adverse Event (Amputation oder Tod) innerhalb von 30 Tagen zu erleiden und erhöht (Odds Ratio 2,96 (1,58-5,55) $p < 0,001$) die 1-Jahres-Mortalität (Howard 2015). Auch andere Studien bestätigen, dass Patienten mit pAVK und chronischer Niereninsuffizienz in Bezug auf Beinverlust und Mortalität ein schlechteres Outcome haben als Patienten ohne Niereninsuffizienz (Pasqualini et al. 2007, O'Hare et al. 2004, Lacroix et al. 2013).

1.3.5 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für die pAVK ist unumstritten (Odds Ratio 1,5-2,0 Norgren et al. 2007), obwohl generell angenommen wird, dass die arterielle Hypertonie als Risikofaktor stärker mit der koronaren Herzkrankheit (KHK) und cerebrovaskulären Ereignissen korreliert (Hooi et al. 1998, Criqui et al. 1997, Murabito et al. 1997). Die arterielle Hypertonie als Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK ist in der TASC II unbestritten. Im Vergleich zu den Risikofaktoren Diabetes mellitus und Nikotinusus aber geringer einzuschätzen (Norgren et al. 2007). Nach Joosten et al. ist die arterielle Hypertonie als singulärer Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK bedeutsam. Dort beträgt das populationsbezogene Risiko bei arterieller Hypertonie an einer pAVK zu erkranken 40% (Joosten et al. 2012). Dennoch ist die Signifikanz des Risikofaktors arterielle Hypertonie aufgrund der hohen Prävalenz, insbesondere bei älteren Patienten, ein nicht zu unterschätzender Faktor, der zu einer Entwicklung einer pAVK beiträgt (Criqui et al. 2015). Howard weist darauf hin, dass nur elf der 91 großen Studien zur Senkung des Blutdrucks die pAVK als Outcome in das Studiendesign miteinbezogen haben (Howard et al. 2015). In Bezug auf die ALI verglich Johnner et al. das Auftreten der klassischen o.g. Risikofaktoren bei Patienten mit ALI und bei Patienten mit Claudicatio intermittens. Dort konnte gezeigt werden, dass bei einer akuten Beinischämie weniger Patienten (39,1%) als bei der Claudicatio intermittens (60,9%) an einer arteriellen Hypertonie leiden (Johnner et al. 2014). Er postulierte zur Erklärung, dass die Gesamtarteriosklerose bei ALI Patienten geringer ist.

1.3.6 Dyslipidämie

Erhöhte Blutfettwerte, wie ein erhöhtes low-density Lipoprotein, Gesamtcholesterin, erniedrigtes high-density Lipoprotein und eine Hypertriglyceridämie, sind mit der pAVK als Risikofaktor assoziiert (Fowkes et al. 1992, Hiatt et al. 1995, Murabito et al. 2002). Die Odds Ratio für eine Dyslipidämie in Bezug auf die pAVK liegt zwischen 1,4 und 2,1 (Norgren et al. 2007). Steigt der Gesamtcholesterolspiegel um 10mg/dl erhöht sich die Wahrscheinlichkeit um 5 bis 10% an einer pAVK zu erkranken (Newman et al. 1993, Murabito et al. 1997). Die beste Risikostratifizierung für die Entwicklung einer pAVK erfolgt mit der Messung des

Gesamtcholesterinwertes im Verhältnis zum HDL (Natarajan et al. 2003, Criqui et al. 2015). Nach Ridker et al. haben Patienten mit einem auffälligen Gesamtcholesterin – HDL-C Verhältnis ein 3.9-faches Risiko eine Claudicatio intermittens zu entwickeln (Ridker et al. 2001). Einfache deskriptive Ergebnisse haben gezeigt, dass Patienten mit pAVK häufig begleitend an einem Diabetes mellitus oder einer Insulinresistenz, die typischerweise mit einer Dyslipidämie einhergeht, leiden und somit eine Risikopotenzierung nach Joosten et al. oder Eraso et al. wahrscheinlich ist (Joosten et al. 2012, Eraso et al. 2014, Criqui et al. 2015).

1.3.7 Geschlecht

Die Studienlage zu dem Risikofaktor Geschlecht ist nicht eindeutig. Der TASC II Consensus spricht von einer höheren Prävalenz bei Männern mit einer symptomatischen pAVK und einem schwereren Stadium der pAVK. Somit liegt die Odds Ratio beim männlichen Geschlecht in Assoziation mit der pAVK zwischen 1,0 und 2,0 (Norgren et al. 2007). Bei einer kritischen Beinischämie soll das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 3:1 liegen (Norgren et al. 2007). Dagegen zeigte Sigvant et al. in einer schwedischen Populationsstudie, dass die Gesamtprävalenz unter Frauen im Alter von 60 bis 84 mit 19,2% zu 16,5% höher war (Sigvant et al. 2007). In einer amerikanischen Populationsstudie zur pAVK konnten diese Ergebnisse mit einer Prävalenz von 5,57% Frauen und 3,54% Männer bestätigt werden (Eraso et al. 2014). Analog zu dem Geschlechterverhältnis in der TASC II zeigte sich in der deutschen Bevölkerung, dass von allen hospitalisierten Patienten mit Claudicatio intermittens 30% Frauen und mit kritischer Beinischämie 40% Frauen waren. Daraus lässt sich folgern, dass Frauen seltener bezüglich ihrer pAVK stationär behandelt werden (Malyar et al. 2013).

Bei der ALI zeigt sich in einer amerikanischen Populationsstudie eine Geschlechtsgewichtung von 60,7% Frauen. Die dort beschriebene geringere Inzidenz für Männer konnte bei Frauen nicht bestätigt werden. Baril et al. erklärt das mit einem geringen Bewusstsein für eine pAVK bei Frauen in der amerikanischen Gesellschaft (Baril et al. 2014).

1.3.8 Akute Beinischämie assoziierte Risikofaktoren

Nach Johner et al. sind die genauen Mechanismen der Risikofaktoren für die Entstehung einer akuten Beinischämie nicht näher bekannt und müssen noch in zukünftigen Studien genauer untersucht werden (Johner et al. 2014).

1.3.8.1 Kardiale Arrhythmien

Bei embolischen Verschlüssen bleibt der Risikofaktor der kardialen Arrhythmien unbestritten (Lane et al. 2012, Spanos et al. 2015). Nach der Rotterdam Studie betrug die Gesamtprävalenz des Vorhofflimmerns 5,5 %, wobei bei über 85-Jährigen die Prävalenz auf 17,8% anstieg

(Heeringa et al. 2006). Eine Metaanalyse ergab, dass bei Vorhofflimmern die jährliche Inzidenz einer ALI bei 0,4% liegt (Menke et al. 2010). Laut Studienlage beträgt die Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Patienten, die aufgrund einer ALI behandelt wurden, 60-95% (Wasilewski und Gosk-Bierska 2013). Andere Studien zeigen eine Prävalenz an Vorhofflimmern bei zwei Drittel (Gossage et al. 2006), bei 49% (Kempe et al. 2014) und 38,7% (Howard et al. 2015) der behandlungsbedürftigen peripheren Embolien. Das Hauptproblem nach Gossage et al. ist, dass trotz klarer Richtlinien für eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern, eine Vielzahl an Patienten insuffizient antikoaguliert ist (Gossage et al. 2006). Dies bestätigt auch Kempe et al. mit einer suffizienten Antikoagulationsrate von 2% bei Patienten mit Vorhofflimmern und ALI (Kempe et al. 2014). Dabei gilt es als erwiesen, dass eine suffiziente Antikoagulation zur Verhinderung von peripheren arteriellen Ereignissen hocheffektiv ist (Lane et al. 2012).

1.3.8.2 Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist auch mit dem Krankheitsbild der akuten Beinischämie und der pAVK assoziiert. Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt hatten, können auch in der Akutphase beispielsweise aufgrund von Rhythmusstörungen oder eines Linksherzaneurysmas zur Thrombusbildung und somit zur peripheren Embolie neigen oder in der chronischen Phase aufgrund des kardiovaskulären Risikoprofils ein generelles Arterienproblem mit Prädispositionsstellen für eine ALI verursachen (O'Connell et al. 2009).

1.3.8.3 Gerinnungsfördernde Zustände

Wie o.g. gelten gerinnungsfördernde Zustände als Ursache für eine akute Beinischämie. Das Antiphospholipidsyndrom (APS) zählt zu den seltenen Ätiologien, die eine ALI auslösen können (Suzuki et al. 2016). In der Literatur finden sich Hinweise, dass ein erhöhter Hämatokrit, aufgrund einer Dehydratation und eine hohe Plasaviskosität eine femoropopliteale Thrombose begünstigen (Tzoulaki et al. 2007, van der Loo et al. 2005). Auch vier Wochen nach einer endovaskulären Intervention sind Thrombin-Antithrombinkomplexe, D-Dimere und Fibrinopeptid A Spiegel erhöht und verursachen ein gerinnungsförderndes Milieu (Vemulapalli et al 2015). Entscheidend ist allerdings die Art der endovaskulären Intervention und die Lokalisation des Eingriffs. Die Okklusionsrate im femoropoplitealen Bereich liegt bei 5-25% (Schillinger et al. 2003). Im iliakalen Gefäßabschnitt fällt sie geringer aus. Bezüglich der Art der Intervention liegt die 30-Tages-Offenheitsrate bei alleiniger perkutaner transluminaler Angioplastie im femoropoplitealen Bereich bei 50,2% (49,8% Fehlerrate) und nach der Applikation eines Drug-eluted Stents (DES) bei 99,6% (Dake et al. 2013).

1.4 Klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der akuten Beinischämie nach Rutherford et al. berücksichtigt klinische und dopplersonographische Kriterien (siehe Tabelle 1 aus Schwarzwälder und Zeller 2013) und hat somit einen wegweisenden diagnostischen und therapeutischen Ansatz (Rutherford et al. 1997). Im Stadium I gilt, dass keine akute Gefahr für die Extremität besteht. Klinisch zeigt sich das Stadium I mit diskontinuierlichem ischämischen Schmerz, ohne neurologische Ausfälle, die Rekapillarisationszeit ist adäquat und Dopplersignale sind ableitbar (Rutherford et al. 2009). Stadium IIa unterscheidet sich vom Stadium I, dass eine minimale, meist nur die Zehen betreffende, neurologische Gefühlsstörung besteht und die arteriellen Gefäße nicht mehr dopplerbar sind (Rutherford et al. 2009). Erst in Stadium IIb kommen motorische Defizite und ein Ruheschmerz hinzu. Abschließend weisen Patienten im Stadium III mit einer irreversibel geschädigten Extremität eine profunde Paralyse und einen schweren Sensibilitätsverlust auf. Zusätzlich sind die abfließenden Venen nicht dopplerbar (Rutherford et al. 2009). In Stadium III - ausgenommen embolische Ereignisse - ist eine Nekrose der Muskulatur und ein persistierender Nervenschaden, trotz Revaskularisation und Fasziotomie, erwartbar. Dies resultiert in einer „useless limb“ mit Kontrakturen und damit assoziiertem Phantomschmerz nach Amputation (Rutherford et al. 2009).

Bezüglich der therapeutischen Konsequenzen aus dieser klinischen Stadieneinteilung ist zu erwähnen, dass es im Stadium I und IIa durchaus sinnvoll sein kann, eine ausgedehnte apparative Diagnostik durchzuführen, um den bevorstehenden Eingriff zu planen (Conte et al. 2012). Dabei müssen aber therapeutische Allgemeinmaßnahmen und eine Antikoagulation bei diesen Patienten berücksichtigt werden (Schumann et al. 2007). Bei Patienten ab Stadium IIb müssen direkt „alle diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen notfallmäßig ohne Zeitverzögerung erfolgen“ (Schumann et al. 2007).

Stadium	Kategorie	Gefühlverlust/ sensorisches Defizit	Motorisches Defizit	Prognose
I	Vitalität vorhanden	nein	nein	keine akute Gefährdung
IIA	geringfügig gefährdete Extremität	nein oder minimal (Zehen)	nein	rettbar, falls unverzüglich gehandelt wird
IIB	unmittelbar gefährdet	mehr als nur die Zehen	gering bis mäßig	rettbar, falls unverzüglich revaskularisiert wird
III	irreversibel	tiefgehend, gefühllos	tiefgehend, Paralyse (Rigor)	Gewebeverlust bei gro- ßer Amputation, perma- nente Nervenschädigung

Tabelle 1: Stadieneinteilung der akuten Beinischämie nach Rutherford et al. (Schwarzwälder und Zeller 2013)

TASC II 2007 fordert, dass diese klinische Stadieneinteilung von einem vaskulären Spezialisten durchgeführt wird, um eine optimale Therapieentscheidung zu treffen (Norgren et al. 2007, Gerhard-Herman et al. 2016).

Laut Norgren et al. präsentieren sich klinisch etwa 90% Patienten mit Stadium I oder II siehe Abbildung 2 (Norgren et al. 2007).

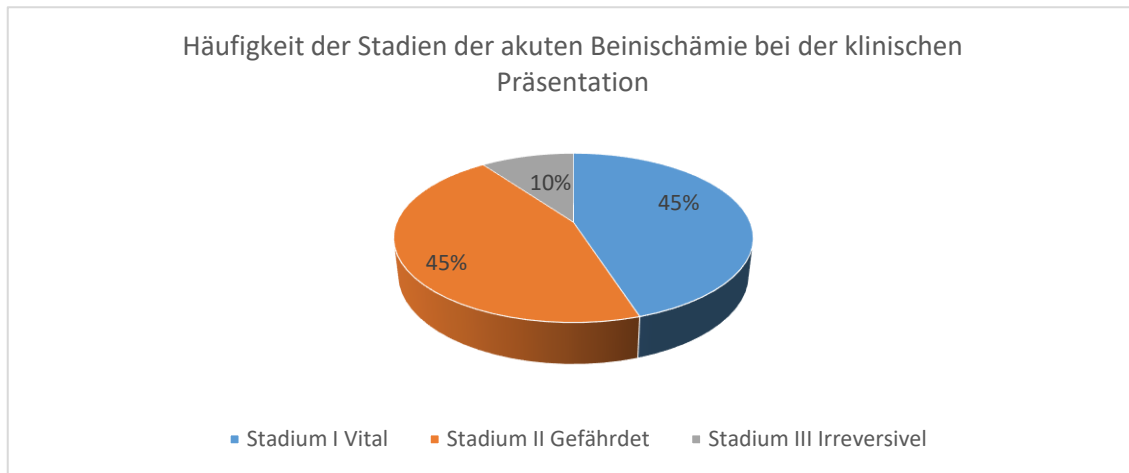


Abbildung 2: Kategorien der akuten Beinischämie in ihrer Häufigkeit der klinischen Präsentation (Norgren et al. 2007)

1.5 Klinische Prognose

Da die Methoden für die Einstufung der Ischämie unterschiedlich sind, ist es schwierig die publizierten Daten miteinander zu vergleichen. Dennoch gilt, dass trotz optimaler Behandlung die Morbidität, Mortalität und das Amputationsrisiko bei der akuten Beinischämie hoch sind (Eliason et al. 2003, Earnshaw et al. 2004, Baril et al. 2013). Bei Earnshaw et al. betrug die Amputations- und Mortalitätsrate innerhalb der ersten 30 Tage 12,4% (Earnshaw et al. 2004). Nach Yeager et al. besteht eine Beinverlustrate von 30% und eine krankenhausbezogene Mortalität von 20% bei primär chirurgischem Vorgehen (Yeager et al. 1992). Auch bei neueren endovaskulären Techniken, insbesondere der Thrombolyse, liegt die 30-Tages-Amputationsrate bei der akuten Beinischämie zwischen 10 - 30% (Norgren et al. 2007). Laut Barit et al. verringerte sich die 1-Jahres-Amputationsrate von 14,8% 1998 auf 11,0% 2009, doch bleibt die 1-Jahres-Mortalitätsrate unverändert bei 42,5% (Baril et al. 2014). Der klinische Verlauf der Erkrankung hängt sowohl vom Stadium der Erkrankung als auch gewählten Interventionsmaßnahme und den Komorbiditäten des Patienten ab (Howard et al. 2015). Beispielsweise weist die Kombination aus einer intraarteriellen Lyse mit endovaskulärer Thrombenentfernung eine 6-Monats-Amputationsrate von <10% auf (Tendera et al. 2011, Aboyans et al. 2018). Der Behandlungserfolg ist am besten bei einer Dauer der akuten Beinischämie unter 14 Tagen

(Tendera et al. 2011). Dies bestätigt auch das FRIENDS Registry, das untersuchte inwiefern die Ischämiezeit sich als prognostisch für den Erhalt der Extremität erweist. Die primäre Amputationsrate (keine Unterteilung in Major- oder Minoramputation) lag in der Studienpopulation bei 6,8%, die Gesamtamputationsrate bei 13,5% (80% Majoramputationen, 20% Minoramputationen) (Duval et al. 2014). Weiterhin wurde die Ischämiezeit in <12h, 12 bis 24h und >24h eingeteilt. Die Ischämiezeit hatte einen signifikanten Effekt auf die primäre Amputationsrate (0, 9,1%, 25,7%), die 1-Jahres Amputationsrate (0, 9,1%, 37,1%), 30-Tages Mortalitätsrate (10,7%, 9,1%, 34,3%) und 1-Jahres Mortalitätsrate (28,6%, 27,3%, 51,4%) (Duval et al. 2014). Diese Daten legen nahe, dass eine notfallmäßige Diagnostik und Therapie in allen Stadien der Ischämie, entgegen der TASC II Aussage, initial durchgeführt werden sollte.

1.6 Diagnostischer Pfad und klinische Präsentation

Generell gilt, dass die Patienten mit einem Verdacht auf eine ALI von einem vaskulären Spezialisten schnellstmöglich evaluiert werden sollten (Gerhard-Herman et al. 2016). In der zielorientierten Anamnese gilt es, den Beginn der Ischämie, die Schwere, Hinweise auf die Ätiologie und kardiopulmonale Komorbiditäten, die die Art der Revaskularisation beeinflussen, zu erfragen (Vemulapalli et al. 2015). In der klinischen Präsentation stellen sich die Patienten häufig mit Schmerzen, einem Taubheitsgefühl und eventuell schon mit einer motorischen Beeinträchtigung vor. Zudem zeigt sich häufig ein ipsilateral kühleres Bein unterhalb der arteriellen Okklusion (Walker et al. 2009). Norgren et al. beschreiben die klassischen Symptome nach Pratt (6Ps): Pain (Schmerz), Parasthesia (Gefühlsstörung), Pallor (Blässe), Pulselessness (Pulslosigkeit), Prostration (Schock) and Paralysis (Bewegungsunfähigkeit)“ (Norgren et al. 2007). In der körperlichen Untersuchung liegt der Fokus sowohl auf der Erhebung des Pulsstatus der femoralen, poplitealen Strombahn und der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior im Seitenvergleich, als auch des Pulsstatus der oberen Extremität (Creager et al. 2012). Der Seitenvergleich gibt Hinweise auf die Ursache der Erkrankung. Bei Patienten mit normalen Pulsen an der kontralateralen Extremität und kardialer Arrhythmie in der Vorgeschichte ist eine embolische Ursache höchst wahrscheinlich (Henke 2009, Jaffery et al. 2011). Dahingegen sind bei Patienten mit pAVK in der Anamnese auch die Pulse der kontralateralen Extremität auffällig, was auf ein akutes thrombotisches Ereignis auf dem Boden der chronischen pAVK schließen lässt (Henke 2009, Fakuda et al. 2015). Weitere Unterscheidungszeichen zwischen einem embolischen Ereignis oder einer Thrombose in situ sind an der Haut zu erkennen. Bei embolischer Ätiologie ist die betroffene Extremität kalt, marmoriert und zeigt eine klare Demarkationslinie; im Gegensatz dazu ist bei einem thrombotischen Ereignis die Haut der

ischämischen Seite kalt, bläulich und besitzt keine klare Demarkationslinie (Henke 2009). Weitere Unterschiede in der klinischen Präsentation bei o.g. Ätiologie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

	Embolie	Thrombose in situ
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> - Plötzlicher Beginn - Aktuelles kardiales Ereignis - Keine pAVK vorbekannt 	<ul style="list-style-type: none"> - Unklarer Beginn - Kein aktuelles kardiales Ereignis - pAVK vorbekannt
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> - Kalt, marmoriert, paralysiert - Kontralaterale Extremität normal - Klare Demarkationslinie 	<ul style="list-style-type: none"> - Kühl, Blau, Gefühlsstörungen - Abnormale Pulse bei kontralateraler Extremität - Keine klare Demarkationslinie
Ätiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Kardialer Thrombus - Bogenplaque 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaqueruptur - Hyperkoagulative Zustände - Herzversagen
Vorherige Interventionen	Gewöhnlich nicht	Häufig
Sofortige Antikoagulation	Heparin	Heparin
Häufigste Stadieneinteilung	IIb	IIa

Tabelle 2: Vergleich primärer Ätiologie der akuten Beinischämie aus dem Englischen übersetzt (Henke 2009)

Der Pulsstatus sollte durch einen Gefäß-Doppler ergänzt werden (Creager et al. 2012). Falls ein hörbarer Fluss besteht, kann der Perfusionsdruck mit Hilfe einer Blutdruckmanschette gemessen werden. Ein Perfusionsdruck < 50mmHg - abgesehen bei Patienten in einem Schockzustand - zeigt eine Ischämie an (Schumann et al. 2007, Conte et al. 2012, Vamulapalli et al. 2015). Das Fehlen von Dopplersignalen am Fuß oder an den Fußgelenken indiziert eine Ischämie. Obwohl der Ankle-Brachial-Index (ABI) bei einer akuten Ischämie aufgrund der Lokalisation des Verschlusses variieren kann, beweist ein ABI von <0.4 eine signifikante Ischämie (Mitchell et al. 2018). Der ABI berechnet sich aus der Division des dopplersonographisch ermittelten systolischen Blutdrucks der unteren und oberen Extremität. Mit Hilfe des ABI kann die Schwere der Ischämie quantifiziert werden und die Einteilung nach Rutherford (siehe 1.1.4) erfolgen (Walker et al. 2009). Als klinische Verlaufsparemeter und zur Feststellung systemischer Organschädigungen sind ein Blutbild und die Laborwerte partielle Thromboplastinzeit, Kalium,

Harnstoff, Kreatinin, Kreatinkinase (CK), CK-MB, Myoglobin und Laktat unerlässlich (Storck und Wagner 2007, Duran et al. 2016).

Die weitere Diagnostik der akuten Beinischämie kann durch eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erfolgen und gilt als Goldstandard (Alfke et al. 2003, Norgren et al. 2007, Creager et al. 2012). Die DSA hat nach Duran et al. den Vorteil der „kompletten Darstellung des arteriellen Gefäßsystems, (...) um die Lokalisation und die Art des Verschlusses sicher beurteilen und dokumentieren zu können (Duran et al. 2016: 85).“ Fehlende Kollateralen in der Bildgebung und somit ein fehlender „Run-off“ in der Peripherie sprechen für einen embolischen Verschluss (Alfke et al. 2003, Fakuda et al. 2015). Kontraindikationen für eine DSA sind laut Walker et al. lediglich eine profunde Ischämie (Stadium III), eine schwere Niereninsuffizienz oder eine Kontrastmittelallergie (Walker et al. 2009). Weitere bildgebende Verfahren wie die Duplexsonographie, Angiographie mittels Computertomographie (CTA) oder Magnetresonanztomographie (MRA) sind nur in Rutherfordstadien I und IIa indiziert, um Revaskularisationsmaßnahmen besser planen zu können (Creager et al. 2012). Die CTA kann mögliche Anastomosestellen, die distal der Okklusion liegen, ungenau darstellen und bei starker Wandverkalkung das Gefäßlumen nicht exakt beurteilen (Storck und Wagner 2007, Norgren et al. 2007, Walker et al. 2009); eine MRA kann in diesem Notfallsetting zu zeitaufwändig, umständlich und nicht immer verfügbar sein (Norgren et al. 2007, Walker et al. 2009, Duran et al. 2016). Patienten im Stadium IIb, deren Extremität akut vital bedroht ist, wurden früher direkt durch eine Notoperation behandelt; heutzutage sind Hybridoperationssäle vorhanden, die eine DSA und eine gleichzeitige endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation ermöglichen (Alfke et al. 2003, Creager et al. 2012, Fakuda et al. 2015).

1.7 Therapie

Das Ziel der initialen Therapie ist das Thrombuswachstum und eine Verschlechterung der Ischämie zu verhindern (Norgren et al. 2007). Die initiale Therapie besteht aus einer Gabe von unfractioniertem Heparin intravenös und einer Infusionstherapie (Berridge et al. 2002, Schumann et al. 2007, Norgren et al. 2007, Aboyans et al. 2011, Alonso-Coello et al. 2012, Creager et al. 2012, Berridge et al. 2013). Nach Henke sollte der initiale Heparinbolus zwischen 100 und 150 IE/kg/KG des Patienten liegen und sich die partielle Thromboplastinzeit von 2.0 bis 2.5 orientieren (Henke 2009). Falls eine Kontraindikation für Heparin besteht, beispielsweise eine heparininduzierte Thrombozytopenie, sollten alternative Antikoagulantien (Agatroban, Fondaparinux, Lepirudin oder Bivalirudin) benutzt werden (Axelrod and Wakefield 2001).

Die Schwere der Ischämie, die gegebene Anatomie und die Komorbiditäten des Patienten spielen eine Rolle in der weiteren Entscheidungsfindung bezüglich der Art der Revaskularisation (Vamulapalli et al. 2015). Der therapeutische Algorithmus für die Behandlung der ALI ist in Abbildung 3 dargestellt. Generell gilt, dass eine zügige Bildgebung zwei Vorteile für die Entscheidung der Therapie verschaffen: erstens kann es die Entität in-situ Thrombose versus Embolus beweisen und zweitens bei der Fragestellung endovaskulärer vs. offen-chirurgischer Therapie helfen (Vamulapalli et al. 2015). Die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Stadium III ALI empfehlen derzeit keine Bildgebung. Nach Vamulapalli et al. sollte aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität, die im Zusammenhang mit einer Beinamputation stehen (Thompson et al. 1995, Schuyler et al. 2013), eine Revaskularisation immer, wenn technisch möglich angestrebt werden (Vamulapalli et al. 2015).

Im Folgenden werden die technischen Möglichkeiten in der endovaskulären und offen-chirurgischen Therapie vorgestellt, erklärt und anhand der aktuellen Datenlage miteinander bezüglich des Outcome der Patienten verglichen. Die American Heart Association und American College of Cardiology-Guidelines (AHA/ACC) von 2016 gibt an, dass allgemein die Technik, endovaskulär oder offen-chirurgisch, angewendet werden sollte, die zentrumbezogen den arteriellen Blutfluss am schnellsten und sichersten wiederherstellt (Gerhard-Herman et al. 2016).

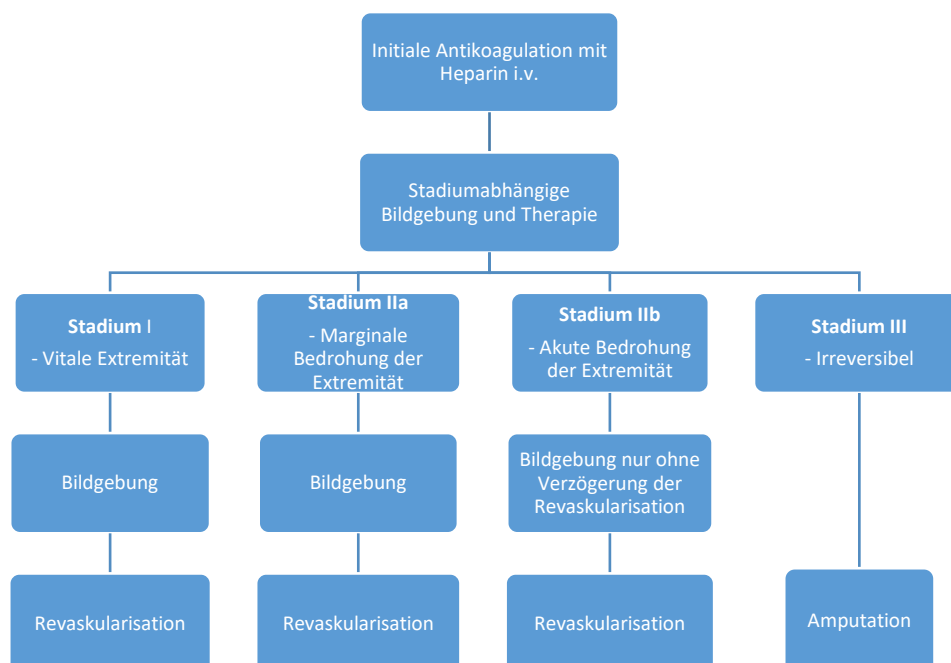


Abbildung 3: Algorithmus für die Behandlung der akuten Beinischämie aus dem Englischen übersetzt (Creager et al. 2012)

1.7.1 Offen-Chirurgische Verfahren

Die Auswahl der chirurgischen Intervention hängt von der Verfassung des Patienten, der Lokalisation und der Ätiologie des akuten Verschlusses ab (Henke 2009, Walker 2009, O’Connel und Quinones-Baldrich 2009, Tendera et al. 2011, Creager et al. 2012). Wenn der Zustand der Ischämie kritisch ist und der Versuch eine endovaskulären Therapie die Revaskularisierung verzögern könnte, ist eine offen-chirurgische Therapie indiziert (Tendera et al. 2011). Nach Acor et al. sollte, bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko bei längerer Ischämiezeit oder ein nicht vitales Bein aufgrund eines Bypasses vorliegt, nicht primär endovaskulär behandelt werden (Acor et al. 2013). Bei embolischen Ereignissen wird meist eine Thrombembolektomie durchgeführt; bei thrombotischen Verschlüssen fällt die Entscheidung auf eine Thrombendarteriektomie oder Bypassanlage, um arteriosklerotische Vorveränderungen mitbehandeln zu können (Henke 2009, O’Connel und Quinones-Baldrich 2009, Walker 2009, Taha et al. 2015). Die „National and Single Institutional Experience in the Contemporary Treatment of Acute Lower Extremity Ischemia“ zeigte, dass eine Embolektomie bei embolischen Verschlüssen protektiv auf eine Amputation und Mortalität wirkte (Palfreyman et al. 2000, Eliason et al. 2003, Henke 2009). Im Allgemeinen ist in der Behandlung der ALI eine endovaskuläre Therapie nicht zweifelsfrei einem offen-chirurgischen Verfahren überlegen (Ouriel et al. 1994, STILE Trial 1994, Ouriel et al. 1998, Tendera et al. 2011). In Deutschland wird laut Eckstein die akute Beinischämie „überwiegend mittels konventioneller operativer Techniken behandelt“ (Eckstein et al. 2014: 123). Zudem erfordert die offen-chirurgische Behandlung von akuter Beinischämie heutzutage meist eine Kombination aus chirurgischen und endovaskulären Verfahren (Schumann et al. 2007, Creager et al. 2012, de Donato et al. 2014, Fukuda et al 2015).

1.7.1.1 Thrombembolektomie nach Fogarty

Die Thrombembolektomie ist bei Patienten mit Verdacht auf einen embolischen Verschluss und fehlenden ipsilateralen Femoralpulsen die chirurgische Therapie der Wahl (Creager et al. 2012). Sie wird mittels eines Fogarty-Katheters nach chirurgischer Leistenfreilegung durchgeführt (Fogarty 1965, Henke 2009, Walker 2009, Creager et al. 2012). Im Anschluss an die Darstellung der A. femoralis communis (AFC), superficialis und profundus (AFP) und der Abklemmung des distalen und proximalen Blutstroms, erfolgt die Arteriotomie nahe der Bifurkation von AFS und AFP (Fogarty und Cranley 1965). Der Fogarty-Katheter, erhältlich in verschiedenen Größen für die unterschiedlichen Lumen der Arterien, wird über einen Führungsdraht im Lumen der Arterie hinter den Thrombus geschoben, das distale Ende des Katheters aufgeblasen und der Thrombus zur Kathetereintrittsstelle mobilisiert und geborgen (Fogarty 1965). Dieses Manöver wird wiederholt bis ein pulsatiler Abstrom aus dem Gefäß erkennbar ist (Fogarty 1965).

Abschließend, nach Spülung mit einer Heparinlösung, wird das Gefäß mit einer Gefäßnaht verschlossen (Fogarty 1965, Yeager et al. 1992, Creager et al. 2012). Um einerseits einen adäquaten distalen Abfluss („Runoff“) zu evaluieren und andererseits weitere Ein- oder Ausflussobstruktionen offenzulegen und zu behandeln, wird intraoperativ eine Arteriographie angeschlossen (Henke 2009, Walker 2009, Creager et al. 2012). Die 2012 verfassten Guidelines zur antithrombotischen Therapie fordern eine orale Antikoagulation nach durchgeführter Embolektomie, um Reembolien zu verhindern (Hirsch et al. 2005, 2011). Green et al. zeigte, dass die Reembolierate bei medikamentös antikoagulierten Patienten bei 9% im Vergleich zu 31% bei nicht antikoagulierten Patienten lag (Green et al. 1975). Vorteile der chirurgischen Thrombembolektomie im Vergleich zur endovaskulären Thrombembolektomie stellt nach Alfke et al. das erweiterte Lumen im Arbeitsfeld und somit die Möglichkeit im aortalen und iliakalen Bereich thrombotisches Material zu bergen (Alfke et al. 2003). „Deshalb bevorzugen wir oberhalb des Leistenbandes und im Bereich der Femoralarterienbifurkation die chirurgische Embolektomie mittels Fogarty-Katheter und unterhalb des Leistenbandes ein primär interventionell-radiologisches Vorgehen“ (Alfke et al. 2003: 1115). Zudem erfolgt eine rasche Wiederherstellung des arteriellen Blutflusses durch die prozedurale Leichtigkeit des Verfahrens (Eliason et al. 2003). Mögliche Komplikationen des Eingriffes sind arterielle Rupturen, eine Plaqueruptur, eine Dissektion der Intima durch die Katheterspitze, eine Aneurysmabildung, eine Embolusabschwemmung und eine Restenosierung (Fogarty 1965, Masuoka et al. 1980, Schumann et al. 2007, Henke 2009). Dabei beträgt die Komplikationsrate zwischen 1 – 20% (Foster et al. 1970, Schumann et al. 2007). Durch ungleiche Ischämieschweregrade der verschiedenen Patientenkollektive liegt die Beinerhaltungsrate zwischen 67% und 95% und die perioperative Mortalität bei 8 – 25% (Yeager et al. 1992, Hoch et al. 1994, Schumann et al. 2007). Insgesamt steigerte sich die Anzahl der Thrombembektomien von 38.000 im Jahr 2005 auf fast 60.000 im Jahr 2012; dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,5 (Eckstein et al. 2014).

Historisch wurde der erste Eingriff mittels eines Fogarty Katheters durch Dr. Cranley und Dr. Krause bei einer rheumatologischen Herzpatientin mit einem Embolus in der linken A. iliaca communis im Jahre 1963 durchgeführt (Fogarty et al. 1963, Halter et al. 2003, Fogarty 2009). In den darauffolgenden Jahren entwickelte sich anhand dieses Katheterprinzips ein neues Therapiekonzept der minimalinvasiven Chirurgie (Fogarty 2009).

1.7.1.2 Thrombendarteriektomie

Die Thrombendarteriektomie (TEA) ist primär bei thrombotischen Verschlüssen indiziert, um die zugrundeliegende Ursache zu behandeln (Schumann et al. 2007, Walker 2009, Tendera et al. 2011, Creager et al. 2012). Bei der TEA wird das Gefäßsegment freigelegt und die Intima des

betroffenen Gefäßsegmentes mitsamt des Thrombusmaterials ausgeschält. Die erste TEA wurde 1946 von dem portugiesischen Chirurgen J. Cid Dos Santos 1946 durchgeführt (Dos Santos 1976, Heider et al. 1999, Thompson 1996). Dabei gilt es zwischen einer offenen und halbgeschlossenen TEA zu unterscheiden (Heider et al. 1999, Balzer et al. 2008). Bei der offenen TEA wird die Arterie über die gesamte Verschlusslänge eröffnet und der Intimazyylinder mittels Dissektionsspatel mobilisiert und gemeinsam mit dem Thrombus entfernt. Dieser Eingriff wird meist im Rahmen der Oberschenkelarterien durchgeführt. Bei der halbgeschlossenen Methode wird das Gefäß nur am distalen Ende des Verschlusses eröffnet, der Intimazyylinder zirkulär mobilisiert, auf einen sogenannten Ringstripper aufgefädelt und ausgeschält (Heider et al. 1999, Constantini und Lenti 2002, Balzer et al. 2008). Diese Methode wird ebenfalls im Beckenarterienbereich angewendet. Um eine Dissektion oder Gefäßverschlüsse zu vermeiden, wird am Ende beider Verfahren die distale Intimastufe mit Gefäßnähten an der Gefäßwand befestigt. Bei gleichzeitiger relevanter Einengung der Arteria profunda femoris kann das Verfahren der TEA mit einer Profundapatchplastik kombiniert werden (Balzer et al. 2008, Acar et al. 2013, Duran et al. 2016). „Die Erweiterung der Arteria profunda femoris kann durch körpereigene Venen, durch Kunststoff oder durch Teile einer endarteriektomierten A. femoralis superficialis im Sinne einer Patchplastik erfolgen“ (Balzer et al. 2008: 9). Neuere Daten zeigen, dass im Zeitalter der endovaskulären Therapieoptionen, die TEA trotzdem noch eine sichere und effektive Prozedur bei thrombotischen Verschlüssen der A. femoralis communis darstellt (Nishibe et al. 2015). Dort lagen die primären Offenheitsraten bei 90%, nach 12 Monaten bei 85% und nach zwei Jahren bei 90%; es gab keinen Unterschied im Outcome zwischen der isoliert durchgeführten TEA, isolierten endovaskulären Therapie oder Hybridverfahren (Nishibe et al. 2015). Nguyen et al. gibt aufgrund seines Reviews von mehr als 2000 femoralen Endarteriektomien mit einer Gesamtmortalitätsrate von 3,4% nach 30 Tagen zu bedenken, dass besonders bei Patienten >80 Jahren eine TEA mit Vorsicht und gründlicher postoperativer Nachsorge geschehen sollte (Nguyen et al. 2015). Dennoch ist die technische Erfolgsrate der TEA mit einer Fehlerrate nach 30 Tagen von 1,1% hoch (Nguyen et al. 2015). Zudem werden in Bezug auf die pAVK gute Langzeitoffenheitsraten erreicht (Cardon et al. 2001, Kechagias et al. 2008, Nguyen et al. 2015).

1.7.1.3 Bypassanlage

Die erste Überbrückung eines langstreckigen A. femoralis Verschlusses mittels autologem Venenbypass wurde durch Jean Kunlin 1948 durchgeführt (Kunlin 1951). Die Bypassanlage ist im Allgemeinen bei primär thrombotischen Verschlüssen indiziert, um die Ursache zu behandeln (Schumann et al. 2007, Walker 2009, Tendera et al. 2011, Creager et al. 2012, Acar et al. 2013, Duran et al. 2016, Aboyan et al. 2018). Nach Neufang sind Indikationen für einen peripheren Bypass TASC-D-Läsionen: ein Langstreckenverschluss der AFS, ein Verschluss der

Poplitealtrifurkation, ein Langstreckenverschluss der Unterschenkelarterien, eine persistierende Ischämie nach endovaskulärer Therapie, um eine Dauerhaftigkeit der Rekonstruktion gewährleisten zu können und bei schweren Fußläsionen (Eliason et al. 2003, Baril et al. 2013, Schwarzwälder und Zeller 2013, Neufang 2015). Bei einer traumatischen Ursache der ALI ist eine Bypassanlage ebenfalls indiziert (Henke et al. 2009). Eine Studie von Baril et al. zur Bypassanlage bei ALI im Vergleich zur CLI konnte aufweisen, dass bei der ALI die Patienten bereits häufiger offen-chirurgisch ipsilateral (33%ALI vs. 24%CLI) und endovaskulär (41% ALI vs. 29%CLI) voroperiert wurden (Baril et al. 2013). In der Planung einer distalen Bypassanlage ist die präoperative Diagnostik mittels DSA, CTA, MRA und Duplexsonographie, um peripher offene Anschlusssegmente zu detektieren, unerlässlich (Tendera et al. 2011, Sultan et al. 2013, Neufang 2015). Nach Baril et al. stellen Patienten mit einer ALI eine minder optimierte Subgruppe in der Population, die einen Bypass an der unteren Extremität erhalten haben, dar (Baril et al. 2013). Bei genau diesen Patienten sind die Bypassanlagen komplexer und perioperative Komplikationen wie eine akute Niereninsuffizienz, ein Myokardinfarkt, eine Dekompensation der Herzinsuffizienz und respiratorischen Komplikationen höher (Baril et al. 2013). Zudem ist das Outcome, insbesondere die 1-Jahres-Mortalität und der Beinerhalt nach einem Jahr, bei Patienten, die sich einer akuten Bypassanlage unterziehen müssen, verglichen mit elektiv angelegten Bypässen schlechter (22.4% vs 9.7%; $P < .0001$ 1-Jahres-Majoramputationsrate, 20.9% vs 13.1%; $P < .0001$ 1-Jahres-Mortalität) (Baril et al. 2013).

Im Vergleich zu einem Zuwachs bei den endovaskulären Therapien (siehe unten) ging die Anzahl der Bypassanlagen von 2005 bis 2012 um 8,4% (absolut von 43.000 auf 39.545) in Deutschland zurück (Eckstein et al. 2014).

Die Bypassanlage kann in anatomischer Position oder extraanatomischer Position erfolgen (Tendera et al. 2011). Früher erfolgte die Bypassanlage meist auf Oberschenkel- oder proximale Unterschenkelarterien als Zielarterie (Dohmen et al. 2012). Heutzutage ist es auch möglich weiter distal beispielsweise pedal zu anastomisieren (Dohmen et al. 2012). Dabei können verschiedene Bypassgraftmaterialien wie autologe Arterien- oder Venenbypässe oder alloplastische Bypässe benutzt werden (Tendera et al. 2011). Bei der akuten Bypassanlage werden meist alloplastische Materialien verwendet (Baril et al. 2013). Bei der elektiven Bypassanlage sind nach aktueller Studienlage die autologen Venenbypässen den prothetischen Materialien wie Dacron oder Polytetrafluorethylenen überlegen (Nguyen et al. 2004, Denzel und Lang 2008, Twine und McLain Cochrane Analyse 2010, Tendera et al. 2011, Dohmen et al. 2012, Duran et al. 2016). Nach Anlage eines kniegelenküberschreitenden Bypasses sollte eine orale Antikoagulation durchgeführt werden (Schumann et al. 2007). Die Deutsche Gesellschaft für Angiologie empfiehlt nach „infrapoplitealer Anlage eines Venenbypasses, schlechter

Ausstrombahn und hohem Amputationsrisiko bei möglichem Bypassverschluss, ist interdisziplinär die orale Antikoagulation nach Abwägung möglicher Kontraindikationen und Blutungsrisiken zu erwägen“, aber generell nicht mehr zu empfehlen (Lawall et al. 2015: 117).

Als Ausblick in die derzeitigen Therapiemöglichkeiten präsentierten Chatterjee et al. einen Case-Report von einem kardiovaskulären instabilen Patienten, der im Rahmen einer perkutanen koronaren Intervention eine ALI erlitt und mit einem extrakorporalen femoro-femorale Bypass versorgt wurde (Chatterjee et al. 2017).

1.7.2 Endovaskuläre Verfahren

1.7.2.1 *Pharmakologische Thrombolyse*

Im Zentrum der endovaskulären Therapie bei akuter Beinischämie steht die Thrombolyse. Diverse randomisierte klinische Studien bewiesen die Gleichwertigkeit der Thrombolyse im Vergleich zur chirurgischen Intervention (STILE Trial 1994, Ouriel et al. 1994, Ouriel et al. 1998). Eine Metanalyse dieser drei und anderen Studien, durchgeführt von der Cochrane Library, ergab ähnliche Beinerhalt- und Mortalitätsraten nach 30 Tagen, sechs Monaten und einem Jahr; allerdings zeigte sich ein erhöhtes Risiko an Schlaganfällen (1,3% vs. 0%; Odds Ratio = 6,41; CI 95% 1,57 – 26,22), an Blutungen (8,8 vs. 3,3%; Odds Ratio = 2,80; CI 95% 1,70 – 4,60) und peripherer Embolie (12,4% vs. 0%; Odds Ratio = 8,35; CI 95% 4,47 – 15,58) (Berridge et al. 2013). Ähnliches bestätigte eine Metaanalyse durch van den Berg et al. (van den Berg 2010). Nach TASC II kann diese Therapieoption die Mortalität und Morbidität im Vergleich zu offen-chirurgischen Verfahren mindern (Norgren et al. 2007). Die größte Wirksamkeit der Thrombolyse wurde in akuten Thrombosen von Gefäßprothesen nachgewiesen (Henke 2009, van den Berg 2010). Die Entscheidung für eine Thrombolyse ist in den Stadien I und IIa indiziert (Andaz et al. 1993, Alfke et al. 2003, Storck und Wagner 2007), obwohl durch den technischen Fortschritt der Instrumente eine Indikation in höheren Ischämiestadien erlaubt (Norgren et al. 2007). Als Vorteile gegenüber der Ballonembolektomie sind die verminderten Traumata am Gefäßendothel zu nennen, die Lyse in kleinen Seitenästen, die zu klein für ein Fogartymanöver sind, und eine graduelle Niederdruckreperfusion des arteriellen Gefäßes (Storck und Wagner 2007, Norgren et al. 2007). Im Allgemeinen gilt, dass die Wahl der lytischen Therapie von verschiedenen Faktoren, wie Lokalisation und Anatomie der Läsion, Dauer der Ischämie, Risikofaktoren des Patienten und der Therapie an sich, abhängt (Norgren et al. 2007, van den Berg 2010). Nach Ouriel et al. ist ab Thrombuslängen von über 30 cm eine Thrombolyse im Vergleich zu einer chirurgischen Behandlung indiziert (Ouriel et al. 1998, van den Berg et al. 2010). Zusätzlich können periphere Embolien aufgrund der vorherigen Thrombusformation widerstandsfähiger gegenüber thrombolytischen Medikamenten im Vergleich zur akuten in-situ

Thrombose sein (Norgren et al. 2007). Kontraindikationen für eine kathetergestützte Thrombembolktomie stellen eine aktive Blutung, eine durchgeführte Operation innerhalb der letzten zwei Wochen, eine neuerliche intrakranielle Hämorrhagie oder Hirnaneurysma dar (Henke 2009, Vamulapalli et al. 2015).

Die Lysetherapie kann direkt im Anschluss an die DSA erfolgen. Es wird nach einem sogenannten „Führungsdrahttests“ ein Lysekatheter in die verschlossene Arterie platziert (Alfke et al. 2003, Storck und Wagner 2007). Im Gegensatz zu normalen Angiographiekathetern haben die speziellen Lysekatheter einen längeren distalen Abschnitt mit verschiedenen Seitenlöchern (Alfke et al. 2003, Storck und Wagner 2007). Initial erfolgt eine Bolusgabe eines Fibrinolytikums; danach schließt sich eine Injektion mittels Perfusor an (Alfke et al. 2003, Storck und Wagner 2007). Die Lysetherapie sollte innerhalb von 6-24 Stunden mittels Angiographie kontrolliert werden und, wegen der Gefahr einer hämorrhagischen Blutung, sollte der Patient auf einer Intermediate-Care-Station überwacht werden (Alfke et al. 2003, Halter et al. 2003, Storck und Wagner 2007, Schumann et al. 2007, Henke 2009, Heller et al. 2016). Die durchschnittliche Lysezeit liegt zwischen 12 und 24h (Henke 2009) und die maximale Urokinasedosis liegt bei 1,25 Millionen IE (Alfke et al. 2003, Schumann et al. 2007). Die Maximaldosierungen von 1,25 Millionen IE sollten dabei nicht überschritten werden. Im Anschluss an die Lysetherapie können eventuelle Stenosen mittels einer perkutanen transluminalen Angioplastie oder einer Stentapplikation korrigiert werden (Alfke et al. 2003, Ouriel 2004, Storck und Wagner 2007).

Die aktive Serinprotease Urokinase (UK), die aus zwei Ketten besteht, wurde 1952 erfolgreich extrahiert (Sobel et al. 1952) und ist im Gegensatz zur Streptokinase (SK) ein direkter Plasminaktivator. Es gibt keine präformierten Antikörper und somit kaum antigene Aktivität der UK (Ouriel 2004). Da SK und UK direkte, nonselektive Aktivatoren von freiem und gebundenem Plasminogen sind und somit sowohl eine fibrinolytische als auch fibrinogenolytische Aktivität besitzen, kann eine systemische Plasminämie mit Fibrinogenolyse und Abbau von den Gerinnungsfaktoren V und VII erfolgen (Ouriel 2004). MacNamara und Fischer waren die Ersten, die einen Nutzen der UK für eine lokale Lysetherapie beschrieben, und auf deren Ergebnisse die etablierten o.g. randomisierten Studien basierten (MacNamara und Fischer 1985). Eine weitere thrombolytische Substanz ist der Tissue Plasminogen Activator (tPA), ursprünglich in den 80er Jahren für den akuten Herzinfarkt (MI) entwickelt. Er hat die höchste Fibrinspezifität und transformiert thrombusspezifisch Plasminogen zu Plasmin (Ouriel 2004). Rekombinantes tPA (r-tPA), auch Alteplase genannt, mit gleichen Eigenschaften wie t-PA, wurde 1982 (Hoylearts et al. 1982) entwickelt und setzte sich in der GUSTO-1 Studie im Vergleich zur SK bei MI im Hinblick auf die Reperfusion durch (Gibler et al. 1993). Auch im Feld der akuten Beinischämie zeigten

mehrere Arbeitsgruppen eine mit der Urokinase vergleichbare Effektivität für die Lyse mit Alteplase (Semba et al. 2000). Um Halbwertszeiten und Fibrinspezifität von tPA zu verlängern, wurde, unter biomolekularischen Veränderungen, Tenecteplase-tPA entwickelt (Ouriel 2004); es zeigten sich auch vergleichbare klinische Ergebnisse der Tenecteplase-tPA mit r-tPA (Cannon et al. 1997). Um letztendlich eine dauerhafte intravenöse Perfusionstherapie zu vermeiden, wurde Reteplase (r-PA) erforscht (Ouriel 2004). Die verlängerte Halbwertszeit, verursacht durch eine verringerte Affinität zu Hepatozyten, lässt die Fibrinspezifität von Reteplase auf 30% von tPA sinken (Ouriel 2004). Es zeigte sich aber eine vergleichbare Effizienz und Sicherheit von Reteplase wie bei tPA (Shortell et al. 2001, McNamara et al. 2001, Mewissen 2001).

Mögliche Komplikationen einer thrombolytischen Therapie bleiben trotz aller molekularen Veränderungen innere und intrakranielle Blutungen (van den Berg 2010, Berridge et al. 2013). Des Weiteren findet man Embolisationen durch eine Mobilisation aus dem linken Ventrikel oder ein Reperfusionssyndrom (van den Berg 2010). Einen klaren Zusammenhang gibt es zwischen dem Risiko einer Komplikation und der Dauer der Lysetherapie; bei acht Stunden liegt das Risiko bei 4%, nach 40 Stunden bei 34% (Giannini und Balbarini 2004, van den Berg 2010). Auch andere Arbeitsgruppen beschreiben ein signifikant höheres Blutungsrisiko bei einer Lysedauer länger als 40h (Schumann et al. 2007, Henke 2009). Desweiteren scheint bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz und durchgeführter Thrombolyse das Risiko für den Beinverlust erhöht zu sein und somit sind in diesen Fällen andere Revaskularisationsmaßnahmen durchzuführen (Byrne et al. 2014).

Generell zeigten zwei Studien, dass die Reokklusionsraten nach einer Lysetherapie hoch waren (Korn et al. 2001). Nach Ouriel basierte diese Reokklusionsrate allerdings auf der Fehlannahme, dass eine Lyse keine weitere Intervention benötige (Ouriel 2004, van den Berg 2010); es sei vielmehr geboten, die durch Thrombolyse aufgedeckte Ursprungsläsion mit einer PTA oder Stentapplikation zu behandeln (Ouriel 2004). Van den Berg kommt so zum Schluss, dass die Lysetherapie nicht komplementär, sondern primär in der akuten Beinischämie angewendet werden sollte (van den Berg 2010).

1.7.2.2 Kathetergestützte Thrombembolyse

Nach Alfke et al. stellen kathetergestützte Verfahren zur Behandlung von thrombembolischen Verschlüssen einen wichtigen Bereich der endovaskulären Therapie dar (Alfke et al. 2003). Es gibt verschiedene Verfahren mit unterschiedlichen Techniken (Alfke et al. 2003). Vor allem die perkutane Aspirationstherapie (PAT) und die perkutane mechanische Thrombektomie (PMT) wird häufig in Kombination mit einer pharmakologischen Lyse durchgeführt, können aber auch als alleiniges Verfahren angewendet werden (Kalinowski und Wagner 2003, Norgren et al.

2007, Walker 2009, Heller et al. 2017). Die PAT, entwickelt in den 1980er Jahren (Starck et al. 1985), aspiriert nach Zerkleinerung mittels großlumiger Katheter das Thrombusmaterial (Heller et al. 2017). Nach Alfke et al. ist ein „Hauptvorteil des Verfahrens (...), dass damit auch älteres nicht lysierbares Verschlussmaterial aufgearbeitet werden kann“ (Alfke et al. 2003: 1115). Die PMT kann in zwei unterschiedliche Funktionsweisen unterteilt werden. Die hydrodynamische PMT basiert auf einem dünnwandigen Katheter mit einem großen Lumen, der an der Spitze durch drei Kochsalzhochdruckdüsen ein Vakuum von -760 mmHG aufbaut (Silva et al. 1998, Alfke et al. 2003, Rogers und Laird 2007, Norgren et al. 2007). Dieser Unterdruck zieht und zerkleinert den Thrombus in die Katheterspitze durch die er geborgen werden kann (Silva et al. 1998, Alfke et al. 2003, Norgren et al. 2007). Der mechanische Fragmentationskatheter funktioniert durch eine Rotationsspindel am Kopf des Katheters. Dabei wird der Thrombus durch kontinuierliche Umdrehungszahlen in mikrometergroße Fragmente von den Rotationsblättern zerkleinert (Heller et al. 2017). Die zerkleinerten Fragmente sind so klein, dass sie das Kapillarbett passieren können (Alfke et al. 2003). Die Effektivität der PMT ist bei frischer Thrombose aufgrund der fehlenden Thrombusorganisation höher (Norgren et al. 2007). Kleinere klinische Studien zeigten eine 30-Tage Beinerhaltsrate von 80 – 90% (Silva et al. 1998, Kalinowski und Wagner 2003, Norgren et al. 2007, Ansel et al. 2008). Kasirajan et al. zeigte eine 6-monatige Perfusionsrate von 79% (Kasirajan et al. 2001, Rogers und Laird 2007). Obwohl es bisher noch keine randomisierten prospektiven Studien zur Sicherheit und Nutzen durch die PMT oder PAT gibt, gilt sie als sichere und schnelle Methode den arteriellen Blutfluss wiederherzustellen (Kasirajan et al. 2001, Walker 2009, Stanek et al. 2016, Heller et al. 2017, Kronlage et al. 2017). In Kombination mit einer Lyse kann die PMT oder PAT zwei entscheidende Nachteile der Lysetherapie verbessern: die lange Behandlungszeit und systemische hämorrhagische Komplikationen (Silva et al. 1998, Rogers und Laird 2007, Walker 2009, Heller et al. 2017, Kronlage et al. 2017). Zudem eignet sich die PMT und PAT in Hochrisikopatienten oder bei Kontraindikation für eine Lysetherapie (Silver et al. 1998, Kasirajan et al. 2001, Walker 2009). In der Literatur ist es jedoch unwahrscheinlich, dass eine Therapie mittels PMT oder PAT ohne Kombination mit anderen endovaskulären oder chirurgischen Interventionen einen nachhaltigen Behandlungserfolg bringt (Silva et al. 1998, Kasirajan et al. 2001, Müller-Hülsbeck et al. 2000, Kalinowski und Wagner 2003, Walker 2009). Heller et al. konnten zeigen, dass die technische Erfolgsrate durch eine Kombination von mechanischer Thrombektomie und anschließender Fibrinolyse von etwa 70% auf 90,5% gesteigert werden konnte (Heller et al. 2017). Als wesentlicher Nachteil gegenüber der chirurgischen Thrombembolektomie gilt nach Alfke et al. das relativ kleine Lumen der Katheter, das die Ausräumung von thrombembolischen Materials in großen Gefäßen zeitaufwändig und technisch unmöglich macht (Alfke et al. 2003). In Deutschland wurden nach Eckstein et al. im

Jahr 2012 21.000 Thrombolysen und endovaskuläre Thrombektomien durchgeführt; dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,8 (Eckstein et al. 2014).

Als Komplikation der PAT oder PMT kann es zu peripheren Embolien in den distalen Gefäßen kommen, die wegen der resultierenden Mikrozirkulationsstörung die betroffene Extremität weiter gefährden (Walker 2009, Stanek et al. 2016, Heller et al. 2017). Zudem können Verletzungen der Gefäßwände verursacht werden oder ein Leistenhämatom durch die Applikation des Kathetersystems entstehen (Ansel et al. 2008).

1.8 Fragestellung der Arbeit

Das Ziel der Arbeit bestand in der Beantwortung der Frage, ob es bei der akuten Beinischämie einen signifikanten Unterschied zwischen der endovaskulären oder offen-chirurgischen Primärtherapie gibt. Dazu wurde der primäre Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt zu Grunde gelegt. Der Vergleich der Primärtherapie erfolgt auch in Bezug auf die sekundären Endpunkte: 30-Tages-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität, die Gesamtmortalität, Minor- und Majoramputationsrate und -höhe und die Komplikationsrate. Ebenfalls zu den sekundären Endpunkten zählt die Frage, wann bei Patienten, die primär endovaskulär oder offen-chirurgisch behandelt wurden, die erste Reintervention stattfand.

Aufgrund der Fülle an Risikofaktoren und der Zuordnung zu verschiedenen Krankheitsbildern, stellten wir uns die Frage, ob es Risikofaktoren gibt, die besonders häufig mit der akuten Beinischämie assoziiert sind.

Diese Arbeit umfasste einen Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr pro Patienten.

Zudem wurden im Rahmen der Erhebung perioperative Komplikationen erfasst, wie bestehende Gefäßverschlüsse, periphere Embolien, Wundheilungsstörungen, Kompartmentsyndrome, In-Stent-Verschlüsse, Bypass-Reverschlüsse, Heparin induzierte Thrombozytopenien vom Typ II, lokale Blutungen, Gefäßwanddissektionen, Hämatome, intrazerebrale Blutungen und Tod.

2. Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Eingeschlossen wurden diejenigen Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis 2013, aufgrund einer akuten Beinischämie (Symptombeginn <14 Tagen) im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH am Standort Marburg behandelt wurden. Eingeschlossen wurden ebenfalls diejenigen Patienten, die im Jahre 2012 und 2013 am Standort Marburg aufgrund einer endovaskulären oder offen-chirurgischen Reintervention behandelt wurden, wenn deren Primärintervention einer ALI im Jahre 2011 am Standort Marburg durchgeführt wurde.

Es wurde jede Extremität als eigener Fall gewertet, d.h. erlitt beispielsweise ein Patient 2012 eine akute Beinischämie links und 2013 rechts, so wurde dies als zwei verschiedene Fälle kodiert. Lag zum Diagnosezeitpunkt eine bilaterale ALI vor, wurde jede Seite getrennt gewertet. Insgesamt wurden 236 Datensätze erhoben. Dabei wurden folgende Parameter erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Bestehende Risikofaktoren wie Antiphospholipidsyndrom, Leriche-Syndrom, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nikotin- und Alkoholabusus, chronische Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und eine vorbestehende Amputation
- Betroffene Extremitätenseite
- Höhe des Arterienverschlusses
- Art der endovaskulären und der offen-chirurgischen Primärintervention
- Begleitende Stentapplikation
- periinterventionelle Komplikationen, sowie deren Art inklusive des Zeitpunktes
- Minor- (unterhalb des Sprunggelenks) oder Major- (oberhalb des Sprunggelenks) Amputationen sowie differenzierte Amputationshöhe (Zehen, unterhalb des Knies, oberhalb des Knies, Hüftexartikulation) inklusive Zeitpunkt nach Primärintervention
- Tod inklusive des Todesdatums und Ursache
- Reinterventionen offen-chirurgischer und endovaskulärer Art inklusive des Datums
- Follow-Up nach einem Jahr inklusive Beinerhalt und Krankheitsverlauf

Von den 236 erhobenen Datensätzen erfüllten 124 (52,5%) die o.g. Einschlusskriterien. Im Sinne der Diagnosekriterien einer akuten Beinischämie wurden Patienten ausgeschlossen, deren Symptomatik länger als 14 Tage vor Primärintervention bestand. War die Datenlage aufgrund

fehlender Patientendaten oder mangelnder Follow-Up Parameter unzureichend, führte dies ebenso zu einem Ausschluss.

2.2 Datensuche und -auswertung

Eine Tabelle mit den Stammdaten, der in diesem Zeitraum offen-chirurgisch behandelten Patienten, wurde von dem Sekretariat der Viszeral-Thorax-Gefäß Chirurgie (VTG) anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) bereitgestellt. Die Informatikabteilung der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Philipps-Universität Marburg erstellte eine Tabelle mit den Patientenstammdaten der im Studienzeitraum interventionell behandelten Patienten. Diese Tabelle wurde anhand des OPS und eines klinikinternen Qualitätsmanagementprogramms erstellt. Mithilfe dieser Tabellen wurden die Daten aus dem internen ORBIS-Krankenhausinformationssystem und aus den Patientenakten des Datenarchivs erhoben. Dabei dienten die Daten aus Operationsberichten, Lyseprotokollen, Arztbriefen, Befunden und ambulanten Kontrollen als Bezugsquelle und wurden in einer Excel-Tabelle anonymisiert gespeichert.

Bei 34 Patienten fehlten die standardmäßig erhobenen Follow-Up-Daten. Diese konnten im Rahmen der Patientenversorgung eingeholt werden. Bei insgesamt sieben Patienten war kein Follow-Up zu finden. Somit wurden 124 Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen.

2.3 Entität der akuten Beinischämie

Die Entität der akuten Beinischämie wurde mittels der Diagnose und anhand des Zeitpunktes der Erstsymptomatik vor jeweiliger Intervention bestimmt. Die Diagnose akute Beinischämie fand sich im Arztbrief. Die Erstsymptomatik war im Notfallanamnesebogen des Patienten zu finden. Erfolgte innerhalb von 14 Tagen nach Erstauftreten der Symptomatik eine Intervention wurde dies als akute Beinischämie gewertet. Symptome, die länger als 14 Tage bestanden, wurden als chronische Beinischämie gewertet und somit ausgeschlossen.

2.4 Primärintervention

2.4.1 Offen-Chirurgische Eingriffe

Mithilfe der Operationsberichte wurde die offen-chirurgische Primärintervention berücksichtigt, die zur Behandlung der akuten Beinischämie durchgeführt wurde. Es konnte die Art der chirurgischen Primärintervention, die betroffene Extremität und eine begleitende

Stentimplantation erhoben werden. Zusätzlich wurden die Parameter etwaiger offenchirurgischer Reinterventionen im akuten stationären Aufenthalt oder im Follow-Up-Zeitraum anhand der Patientenakten ermittelt.

2.4.2 Endovaskuläre Interventionen

Mittels Lyseprotokollen und Interventionsprotokollen der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Philipps-Universität Marburg wurden die endovaskulären Primärinterventionen aufgezeichnet, die zur Behandlung der ALI durchgeführt wurden. Somit konnte die Art der endovaskulären Primärintervention, die betroffene Extremitätenseite und eine begleitenden Stentapplikation erhoben werden. Des Weiteren konnten die Parameter einer späteren endovaskulären Reintervention im akuten stationären Aufenthalt oder im Follow-Up Zeitraum anhand der Patientenakten erfasst werden.

2.5 Outcomeparameter

Die Auswahl an primären und sekundären Endpunkten orientierte sich an Michael Conte veröffentlichtem Paper bezüglich „Objective Performance Goals“ (Conte, 2010: 1) und weiteren randomisierten kontrollierten Studien.

2.5.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt konnte aus Arztbriefen im klinischen Verlauf, aus Follow-Up-Bögen der Patientenakten oder aus dem Krankenhausinformationssystem ermittelt werden. Wurde bei den Patienten im Follow-Up Zeitraum keine Amputation der betroffenen Extremität durchgeführt, konnte der 1-Jahres-Beinerhalt als positiv dokumentiert werden. Bei durchgeführten Minoramputationen, die die Gehfähigkeit ohne Prothese des Patienten erhielten, wurde der 1-Jahres-Beinerhalt als positiv gewertet. Wurde eine Majoramputation innerhalb des ersten Jahres an der betroffenen Extremität durchgeführt, wurde dies als fehlender 1-Jahres-Beinerhalt gewertet.

2.6.2 Sekundäre Endpunkte

Anhand von Arztbriefen, endovaskulären Interventionsprotokollen, Follow-Up-Bögen und Operationsberichten konnten die sekundären Endpunkte wie 30-Tages-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität, Tod und dessen Todesursache, Amputationshöhe, peri- und postinterventionelle Komplikationen, Anzahl an absoluten Reinterventionen und Zeit bis zur Reinterventionen erhoben werden.

2.6.2.1 Peri- oder Postinterventionelle Komplikationen

Die Parameter der peri- oder postinterventionellen Komplikationen konnten aus den Abschnitten „Diagnosen“ bzw. „Therapie und Verlauf“ der Arztbriefe, Operationsberichte, Lyse- oder Interventionsprotokolle und Follow-Up-Bögen entnommen werden. Dabei wurden folgende Komplikationen unterschieden: weiterbestehender Arterienverschluss, periphere Embolie, Wundheilungsstörung, Kompartmentsyndrom, In-stent-Verschluss, Bypass-Reverschluss, lokale Blutung, iatrogener Verschluss der Arterie, heparininduzierte Thrombozytopenie vom Typ II, Gefäßwanddissektion, reinterventionspflichtiges Hämartom, intrazerebrale Blutungen und periinterventioneller Tod.

2.6.2.2 Reintervention

Als Reinterventionen wurden Interventionen an der betreffenden Extremität definiert, die entweder während des primären stationären Aufenthaltes im Rahmen von peri- oder postinterventionellen Komplikationen durchgeführt werden mussten oder Interventionen, die sich im Follow-Up Zeitraum anschlossen.

2.6.2.3 Zeit bis zur Reintervention

Die Zeit bis zur ersten Reintervention ist definiert als Zeitdifferenz zwischen dem Datum der Primärintervention bis zum Datum der ersten Reintervention. Erfolgte keine Reintervention, da der Patient verstorben war, so wurde der Zeitpunkt bis zum Tod ermittelt. Wenn weder eine Reintervention noch der Tod des Patienten eingetroffen war, wurde die Zeitdifferenz zwischen dem Datum der Primärintervention und dem Outcome-Datum 1-Jahres-Beinerhalt berechnet.

2.7 Risikofaktoren und Populationseigenschaften

2.7.1 Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus wurde dann als positiv gewertet, wenn er in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.2 Nikotinusus

Ein Nikotinusus wurde dann als positiv gewertet, wenn er in der Diagnoseliste der Arztbriefe oder der Anamnese vermerkt war.

2.7.3 Alter

Das Alter der Patienten wurde anhand des Geburtsdatums aus den Patientenstammdaten errechnet.

2.7.4 Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.5 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.6 Dyslipidämie

Eine Dyslipidämie wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.7 Geschlecht

Das Geschlecht wurde mittels der Patientenstammdaten ermittelt.

2.7.8 Vorhofflimmern

Ein Vorhofflimmern wurde dann als positiv gewertet, wenn es in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.9 Koronare Herzkrankheit

Eine koronare Herzkrankheit wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.10 Chronische Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.11 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.12 Alkoholismus

Ein Alkoholismus wurde dann als positiv gewertet, wenn er in der Diagnoseliste der Arztbriefe oder der Anamnese vermerkt war.

2.7.13 Leriche-Syndrom

Ein Leriche-Syndrom wurde dann als positiv gewertet, wenn es in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.14 Antiphospholipid-Syndrom

Ein Antiphospholipidsyndrom wurde dann als positiv gewertet, wenn es in der Diagnoseliste der Arztbriefe vermerkt war.

2.7.15 Vorherige Amputationen

Eine vorherige Amputation wurde dann als positiv gewertet, wenn sie in der Diagnoseliste der Arztbriefe oder der Anamnese vermerkt war.

2.8 Statistische Auswertung

Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, der Version 3.3.0 von R und der GraphPad-Software unter <https://www.graphpad.com/quickcalcs/>. Dabei wurden die dichotomen Daten mittels des Pearsons Chi-Square-Tests (2-tailed) auf Signifikanz überprüft. Für den Vergleich zweier Gruppen hinsichtlich der Mittelwerte (M) kontinuierlicher und parametrischer Variablen wurde ein independent-samples T-Test und Lvene's test for the equality of means angewendet. Bei p-Werten $<0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

2.8.1 Regressionsanalysedaten und Cox-Regressionsmodell

Aufgrund der Analyse der gesamten Daten wurde in Kooperation mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie mit Prof. Dr. rer. nat. N. Timmesfeld nur die femoralen und die poplitealen Patienten zur Regressionsanalyse und nochmaliger Datenanalyse betrachtet, da auf inguinaler Ebene fast ausschließlich offen-chirurgisch (22/26) behandelt wurde und auf der Ebene des Unterschenkels keine offen-chirurgische Intervention stattgefunden hatte. Die statistische Auswertung erfolgte dort mittels des Statistikprogramms R und es wurden die gleichen statistischen Tests wie o.g. angewandt.

Die statistische Auswertung bezüglich der Zeit bis zur Reintervention erfolgte ebenfalls in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. N. Timmesfeld. Als nicht-parametrisches Verfahren zur Analyse der Zeit bis zur Reintervention wurde der Log-Rank-Test angewendet, d.h. die Störgrößen wie Alter, Höhe des Verschlusses, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipidämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Nikotinus, chronische Niereninsuffizienz und koronare Herzkrankheit wurden nicht adjustiert.

Um die Unabhängigkeit jeder Variabel auf die Zeit bis zur Reintervention zu untersuchen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse nach dem Cox-Modell durchgeführt. Das Cox-Modell weist eine etwaige Schätzung des Therapieeffektes unter Adjustierung für andere Störgrößen auf die

Zielvariable Zeit bis zur Reintervention auf (Ziegler et al. 2004). Eine Adjustierung bedeutet vereinfachend, dass die Analyse unter Annahme von gleichaltrigen Patienten mit den gleichen Komorbiditäten durchgeführt wird. Bei der multivariaten Analyse wurde durch die binäre logistische Regression die Hazard Ratios (HR) mit 95,0% Konfidenzintervallen (CI) und entsprechenden Signifikanzen berechnet.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung wurde der 1-Jahres-Beinerhalt als primärer Endpunkt bei der akuten Beinischämie bei entweder primär offen-chirurgisch oder endovaskulär behandelten Patienten verglichen. Von den 236 untersuchten Datensätzen erfüllten 124 (52,5%) die Einschlusskriterien (siehe 2.1). Patienten, die sich zur Nachsorge in einer anderen medizinischen Einrichtung vorstellten oder keine Nachsorgetermine wahrnahmen und im Qualitätsmanagement nicht auftauchten, wurden ausgeschlossen. War die Datenlage aufgrund fehlender aktenanamnestischer Angaben unzureichend, führte dies ebenfalls zum Ausschluss. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ festgelegt.

3.1 Gruppencharakteristika, Komorbiditäten und Risikofaktoren

Wie in Tabelle 3 beschrieben wurden 68 Patienten (54,8%) offen-chirurgisch und 56 Patienten (45,2%) endovaskulär behandelt.

Gruppencharakteristika	Offen-chirurgische Intervention	Endovaskuläre Intervention	p-Wert
Anzahl	68 (100%)	56 (100%)	
Männliches Geschlecht	32 (47,1%)	34 (60,7%)	0.129
Weibliches Geschlecht	36 (52,9%)	22 (39,3%)	0.129
Arterielle Hypertonie	58 (85,3%)	44 (78,6%)	0.329
Diabetes mellitus	24 (35,3%)	18 (32,1%)	0.712
Chronische Niereninsuffizienz	19 (27,9%)	10 (17,9%)	0.187
Koronare Herzkrankheit	25 (36,8%)	20 (35,7%)	0.904
Alkoholismus	7 (10,3%)	2 (3,6%)	0.151
Nikotinus	21 (30,9%)	21 (37,5%)	0.438
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	36 (52,9%)	43 (76,8%)	0.006
Dyslipidämie	22 (32,4%)	26 (46,4%)	0.109
Vorhofflimmern	23 (33,8%)	11 (19,6%)	0.078
Vorherige Amputation	3 (4,4%)	6 (10,7%)	0.178
Chronische Herzinsuffizienz	12 (17,6%)	4 (7,1%)	0.082

Antiphospholipid-Syndrom	0 (0%)	1 (1,8%)	0.269
Leriche Syndrom	4 (5,9%)	0 (0%)	0.065

Tabelle 3: Gruppencharakteristika der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe in absoluten Zahlen, in Prozent (%) und deren Signifikanz

3.1.1 Diabetes mellitus

Bei 24 (35,3%) Patienten der offen-chirurgischen Kohorte und bei 18 (32,1%) Patienten der endovaskulären Kohorte war ein Diabetes mellitus als Risikofaktor vorbekannt. Es konnte im anschließenden Signifikanztest kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden (p-Wert von 0.712, siehe Tabelle 3).

3.1.2 Nikotinusus

Von den 68 in die offen-chirurgische Gruppe eingeschlossenen Patienten, war bei 21 (30,9%) ein Nikotinusus vorbekannt. In der endovaskulären Interventionsgruppe wiesen 21 (37,5%) einen Nikotinusus auf (siehe Abb. 4). Im anschließend durchgeführten Chi-Square Test konnte bei einem p-Wert von 0.438 kein signifikanter Gruppenunterschied aufgezeigt werden (siehe Tabelle 3).

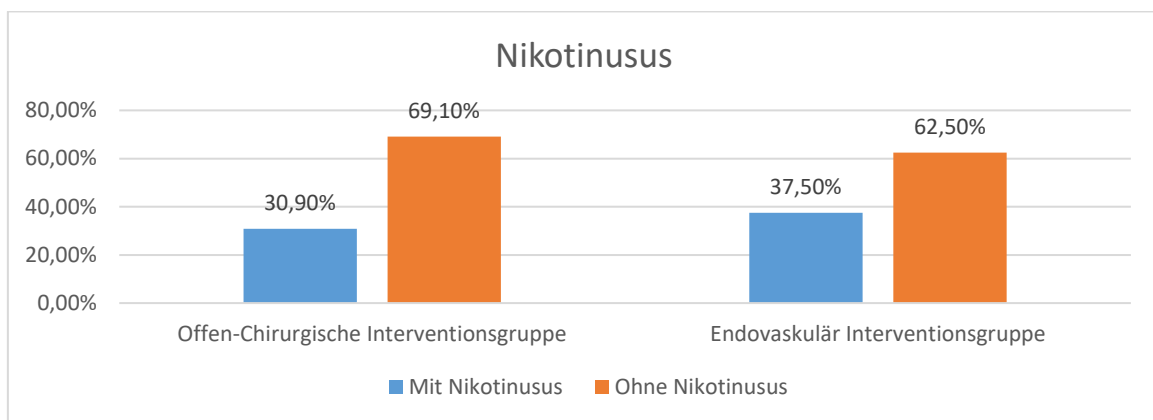


Abbildung 4: Nikotinusus in den Interventionsgruppen in Prozent (%)

3.1.3 Alter

Das mittlere Patientenalter der offen-chirurgischen Interventionsgruppe betrug 75,1 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von 12,4 Jahren. In der endovaskulären Interventionsgruppe zeigte sich ein mittleres Alter von 67,9 Jahren mit einer SD von 12,6 Jahren (siehe Abbildung 5). Ein independent-samples T-Test wurde angewendet, um das Merkmal Alter in der offen-chirurgischen und endovaskulären Gruppe zu vergleichen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen zwischen der offen-chirurgischen und der endovaskulären

Gruppe; $t(122) = 3,177$, $p = 0.002$. Wie in Tabelle 4 beschrieben, zeigte sich im Lavene's Test für die Strukturgleichheit innerhalb der Interventionsgruppen kein signifikanter Unterschied $p = 0.257$.

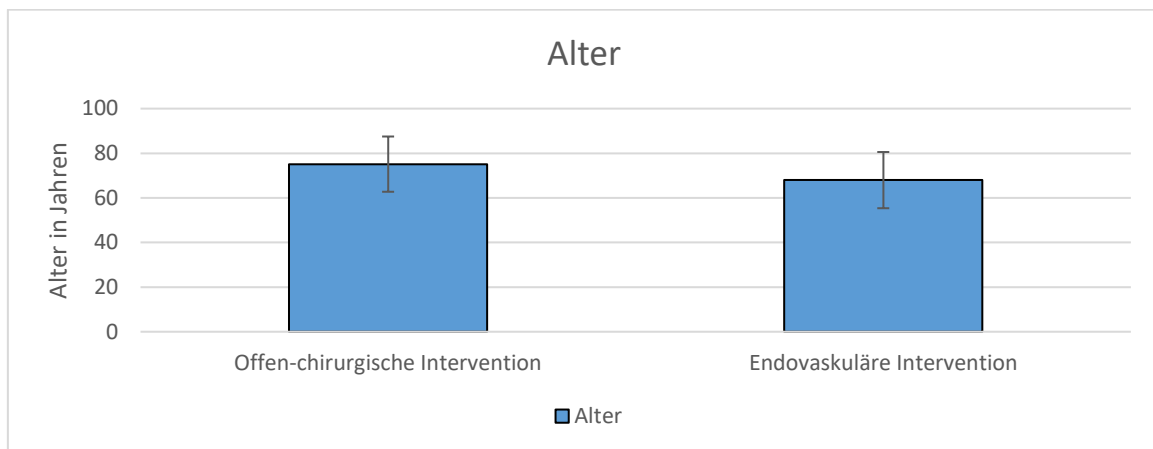


Abbildung 5: Altersstruktur der eingeschlossenen Patienten in Mittelwert \pm Standardabweichung

Variate	Lavene's test for quality of variances	T-Test for Equality of Means
	p-Wert	p-Wert
Alter	0.535	0.002

Tabelle 4: Signifikanztests der Altersstruktur der Interventionsgruppen

3.1.4 Chronische Niereninsuffizienz

Der Risikofaktor chronische Niereninsuffizienz war bei 19 (27,9%) Patienten in der offen-chirurgischen Gruppe und bei 10 (17,9%) Patienten in der endovaskulären Gruppe vorhanden. Bei einem p-Wert von 0.187 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen (siehe Tabelle 3).

3.1.5 Arterielle Hypertonie

In der offen-chirurgischen Interventionsgruppe trat der Risikofaktor arterielle Hypertonie bei 58 (85,3%) Patienten auf. 44 (78,6%) der Patienten in der endovaskulären Kohorte wiesen eine arterielle Hypertonie als Risikofaktor auf (siehe Abb. 6). Im anschließend durchgeführten Chi-Square Test konnte bei einem p-Wert von 0.329 kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3).

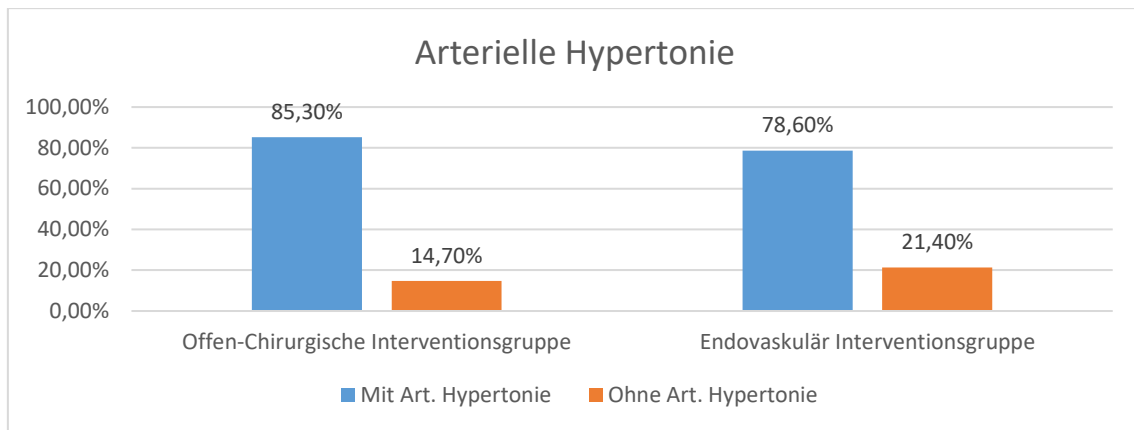


Abbildung 6: Auftreten des Risikofaktors Hypertonie in den Interventionsgruppen in Prozent (%)

3.1.6 Dyslipidämie

In der offen-chirurgischen Interventionsgruppe wiesen 22 (32,4%) der 68 Patienten eine Fettstoffwechselstörung auf. Bei 26 (46,4%) der Erkrankten der endovaskulären Kohorte zeigte sich eine Fettstoffwechselstörung im Risikoprofil. Der anschließende statistische Signifikanztest fiel negativ aus (p-Wert 0.109, siehe Tabelle 3)

3.1.7 Geschlecht

Von den 68 in die offen-chirurgische Gruppe eingeschlossenen Patienten, waren 32 (47,1%) männlich und 36 (52,9%) weiblich. In der endovaskulären Interventionsgruppe waren 34 (60,7%) männlich und 22 (39,3%) weiblichen. Im anschließend durchgeführten Chi-Square Test konnte bei einem p-Wert von 0.129 kein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Geschlechts nachgewiesen werden.

3.1.8 Vorhofflimmern

Von den 68 eingeschlossenen offen-chirurgischen Patienten hatten 23 (33,8%) ein Vorhofflimmern, wohingegen 11 (19,6%) der endovaskulären Patienten ein Vorhofflimmern aufwiesen. Es konnte kein statistisch relevanter Gruppenunterschied festgestellt werden (p-Wert 0,079, siehe Tabelle 3).

3.1.9 Koronare Herzkrankheit

Von den 68 offen-chirurgischen Patienten wiesen 25 (36,8%) eine koronare Herzkrankheit (KHK) auf. Von den 56 endovaskulären Patienten zeigten 20 (35,7%) eine KHK im Risikoprofil. Im anschließenden statistischen Signifikanztest zeigte sich bei einem p-Wert von 0.904 kein signifikanter Unterschied zwischen der offen-chirurgischen und der endovaskulären Interventionsgruppe (siehe Tabelle 3).

3.1.10 Chronische Herzinsuffizienz

Insgesamt 12 (17,6%) der offen-chirurgischen und 4 (7,1%) der endovaskulären Patienten wiesen eine chronische Herzinsuffizienz im kardiovaskulären Risikoprofil auf. Im anschließend durchgeführten Chi-Square-Test konnte bei einem p-Wert von 0.082 kein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3).

3.1.11 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

In der Analyse zeigten 36 (52,9%) der offen-chirurgischen Interventionsgruppe und 43 (76,8%) der endovaskulären Gruppe eine pAVK als Grunderkrankung im Risikoprofil (siehe Abb. 7). Der anschließende Chi-Square Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen bezüglich der Prädisposition pAVK (p-Wert 0.006) nachweisen (siehe Tabelle 3).

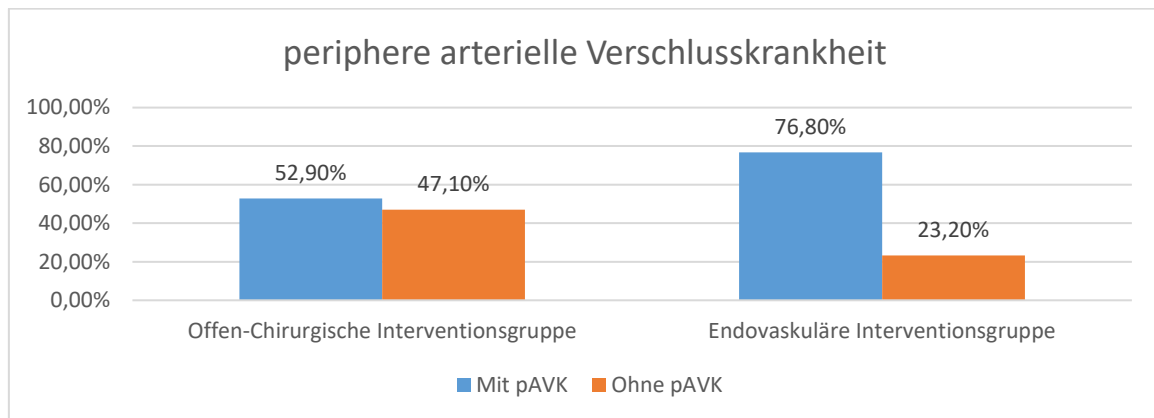


Abbildung 7: Periphere arterielle Verschlusskrankheit in den Interventionsgruppen in Prozent (%)

3.1.12 Alkoholismus

Im Risikoprofil präsentierten sich 7 (10,3 %) der offen-chirurgischen und 2 (3,6%) der endovaskulären Patienten mit einem Alkoholismus. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (p-Wert 0.151, siehe Tabelle 3).

3.1.13 Leriche Syndrom

Es zeigten 4 (5,9%) der offen-chirurgischen und 0 (0%) der endovaskulären Patienten ein Leriche-Syndrom im Gruppenvergleich. Im anschließend durchgeführten Chi-Square-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Interventionsgruppen aufgezeigt werden (p-Wert 0.065, siehe Tabelle 3).

3.1.14 Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APLS) zeigte sich bei keinem offen-chirurgischen (0%) Patienten im Risikoprofil. In der endovaskulären Interventionsgruppe wies 1 (1,8%) Patient das APLS als Diagnose auf. Es konnte kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen der chirurgischen und radiologischen Kohorte nachgewiesen werden (p-Wert 0.269 siehe Tabelle 3).

3.1.15 Vorherige Amputation

Bei bereits drei (4,4%) der 68 offen-chirurgisch eingeschlossenen Patienten, konnte eine vorrausgegangene Amputation festgestellt werden. In der endovaskulären Interventionsgruppe lag die Anzahl der Patienten mit einer vorrausgegangenen Amputation bei 6 (10,7%). In der statistischen Analyse konnte bei einem p-Wert von 0.178 keine Signifikanz zwischen den beiden Interventionsgruppen aufgezeigt werden (siehe Tabelle 3).

3.1.16 Extremitätenseite

In der Analyse zeigten sich bei 31 (45,6%) der primär offen-chirurgisch behandelten Patienten eine ALI in der linken Extremität und bei 37 (54,4%) in der rechten Extremität. In der endovaskulären Interventionsgruppe wiesen 21 (37,5%) Patienten eine ALI des linken Beines und 35 (62,5%) des rechten Beines auf (siehe Abb. 8). Eine signifikante Abweichung zwischen den Interventionsgruppen konnte nicht aufgezeigt werden (p-Wert 0.364).

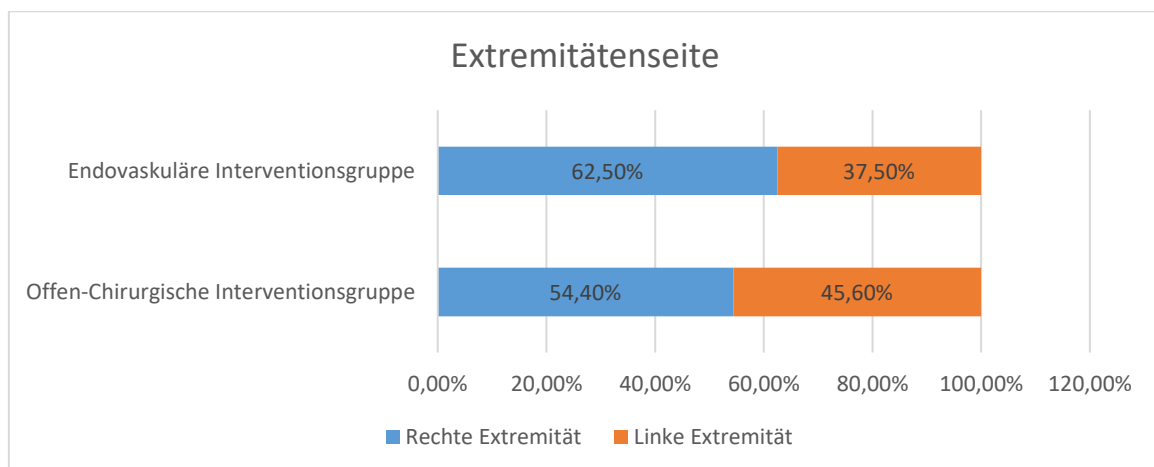


Abbildung 8: Extremitätenseite in den Interventionsgruppen in Prozent (%)

3.1.17 Höhe des Verschlusses

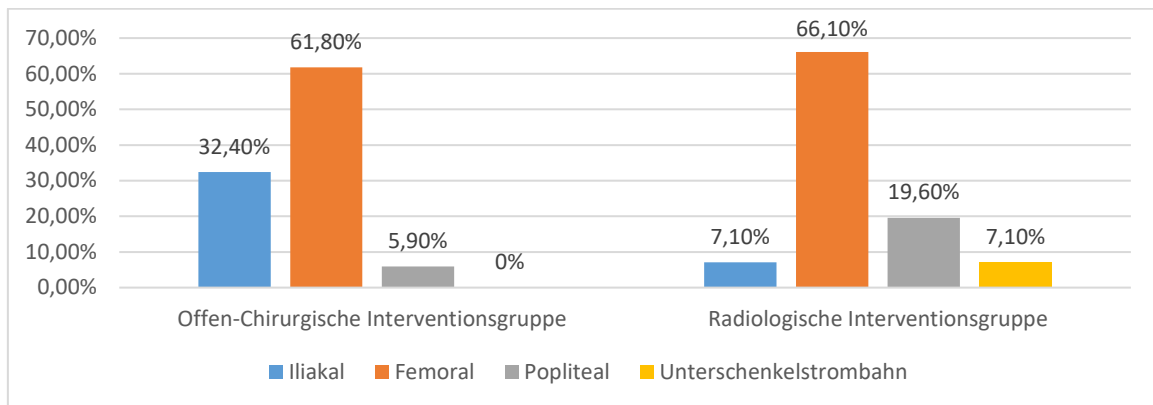


Abbildung 9: Die Verteilung der Verschlusshöhe auf die Interventionsgruppen in Prozent (%)

In der offen-chirurgischen Kohorte präsentierten sich von 68 eingeschlossenen Patienten 22 (32,4%) mit einem Verschluss in der iliakalen Strombahn, 42 (61,8%) mit einem femoralen Arterienverschluss, 4 (5,9%) mit einem Verschluss der A. poplitea und 0 mit einem Verschluss der Unterschenkelstrombahn. Von den 56 primär endovaskulären behandelten Patienten wiesen 4 (7,1%) einen Verschluss der iliakalen Strombahn, 37 (66,1%) einen femoralen Arterienverschluss, 11 (19,6%) einen Verschluss der A. poplitea und 4 (7,1%) eine Okklusion der Unterschenkelstrombahn auf (siehe Abb. 9). Der Faktor Höhe des Verschlusses war bei einem p-Wert von 0.0001 signifikant unterschiedlich im Vergleich zwischen den beiden Interventionsgruppen.

3.1.18 Interventionsart

Je nach Entität der akuten Beinischämie wurden bei den 68 offen-chirurgischen Patienten verschiedene operative Eingriffe durchgeführt. Die folgenden Angaben beziehen sich nur auf die primäre Intervention der akuten Beinischämie. Es wurden in der offen-chirurgischen Interventionsgruppe als primäre Interventionsart 40 (58,8%) Thrombembolektomien, 24 (35,3%) Thrombendarteriektomien und 4 (5,9%) Bypassanlagen durchgeführt (siehe Abb. 10).

In der endovaskulären Kohorte erhielten 48 (85,7%) Patienten eine Lysetherapie und 8 (14,3%) Patienten eine Aspirationsthrombektomie (siehe Abb. 11).

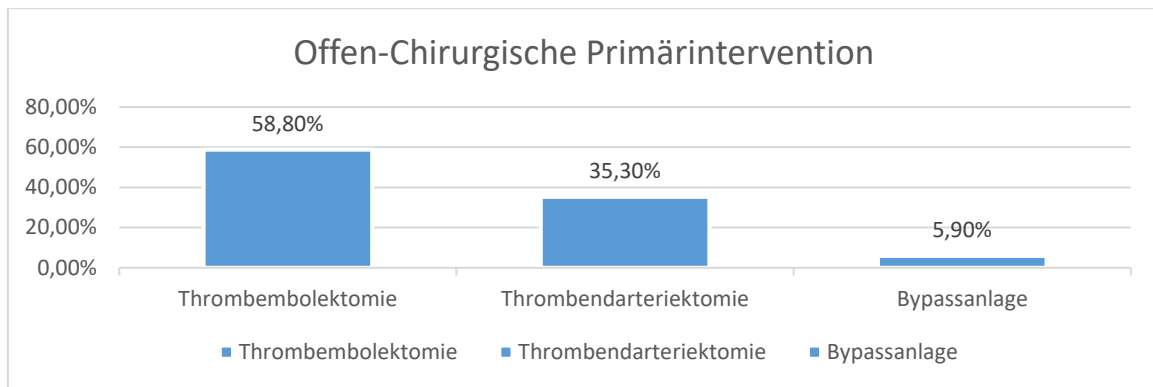


Abbildung 10: Anzahl der durchgeführten offen-chirurgischen Primärinterventionen in absoluten Zahlen

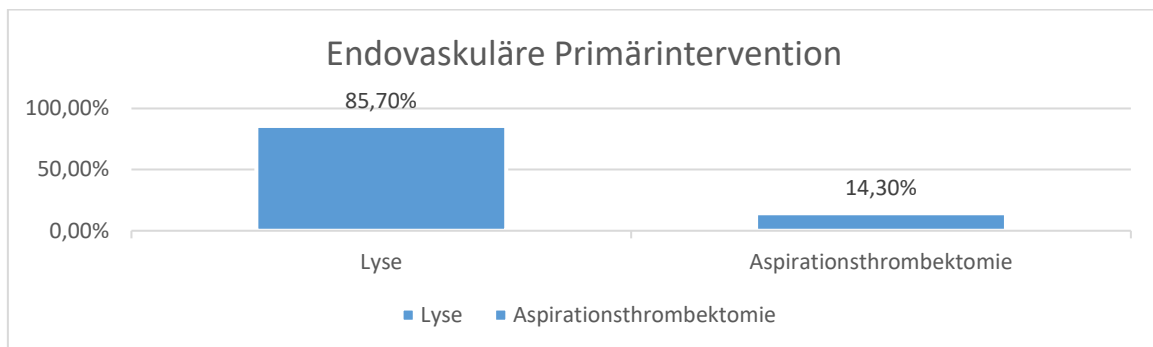


Abbildung 11: Anzahl der durchgeführten endovaskulären Primärinterventionen in absoluten Zahlen

3.1.19 Stentapplikation begleitend

Bei 17 (25%) offen-chirurgischen Patienten erfolgte im Rahmen der Primärintervention eine Stentimplantation zur Sicherung des Behandlungsergebnisses. In der endovaskulären Gruppe erhielten 31 (55,4%) Patienten begleitend einen Stent. Der p-Wert im anschließend durchgeführten Chi-Square-Test liegt bei 0.001 und zeigt einen signifikanten Unterschied im Vergleich zwischen den Interventionsgruppen.

3.2 Outcomeparameter

Outcomeparameter	Offen-Chirurgische Intervention N=68	Endovaskuläre Intervention N=56	p-Wert
1-Jahres-Beinerhalt	31 (45,6%)	33 (58,9%)	0.139
30-Tages-Mortalität	19 (27,9%)	6 (10,7%)	0.0173
1-Jahres-Mortalität	35 (51,5%)	9 (16,1%)	0.00041
Tod	36 (52,9%)	11 (19,6%)	0.0001
Todesursache			
Herz-Kreislaufsystem	23 (63,9%)	8 (72,7%)	0.588
Todesursache Andere	13 (36,1%)	3 (27,3%)	0.588
Komplikationen	32 (47,1%)	35 (62,5%)	0.086
Amputationen	10 (14,7%)	23 (41,1%)	0.01
Amputationshöhe			0.796
Zehen	3 (30%)	4 (17,4%)	
Unterhalb des Knies	2 (20%)	5 (21,7%)	
Oberhalb des Knies	5 (50%)	13 (56,5%)	
Hüftexartikulation	0 (0%)	1 (4,3%)	

Tabelle 5: Outcomeparameter der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen, Prozent (%) und p-Werten

3.2.1 Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt

In der offen-chirurgischen Interventionsgruppe haben 31 Patienten (45,6%) den primären Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt erreicht. In der endovaskulären Gruppe konnte bei 33 Patienten (58,9%) der 1-Jahres-Beinerhalt nachgewiesen werden. Im anschließenden Chi-Square Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interventionsgruppen bezüglich des 1-Jahres-Beinerhaltes festgestellt werden (p-Wert 0.139, siehe Abb. 12 und Tab.5).

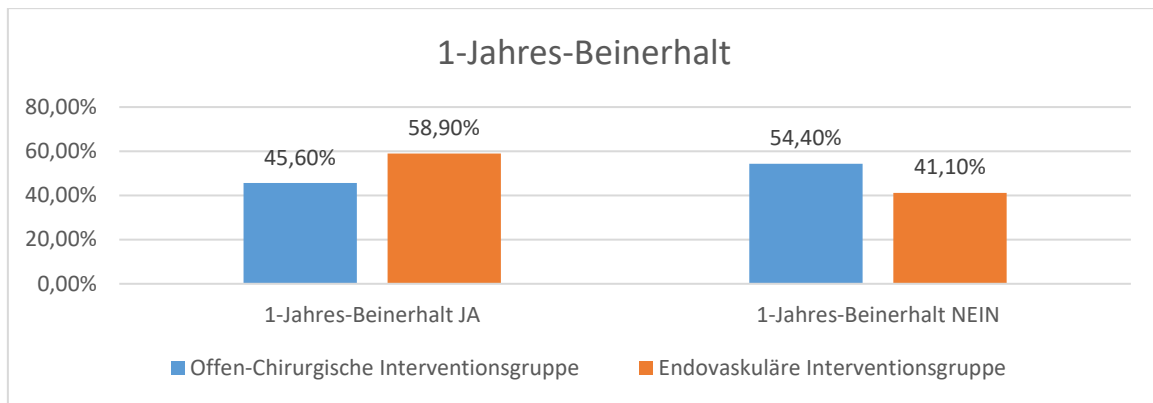


Abbildung 12: Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen

3.2.2 Sekundäre Endpunkte

3.2.2.1 30-Tages-Mortalität

Nach 30-Tagen waren 19 (27,9%) der offen-chirurgischen Patienten und 6 (10,7%) der endovaskulären Patienten verstorben. In der anschließenden statistischen Analyse konnte bei einem p-Wert von 0.0173 eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Interventionsgruppen nachgewiesen werden (siehe Abb. 13, siehe Tab. 5).

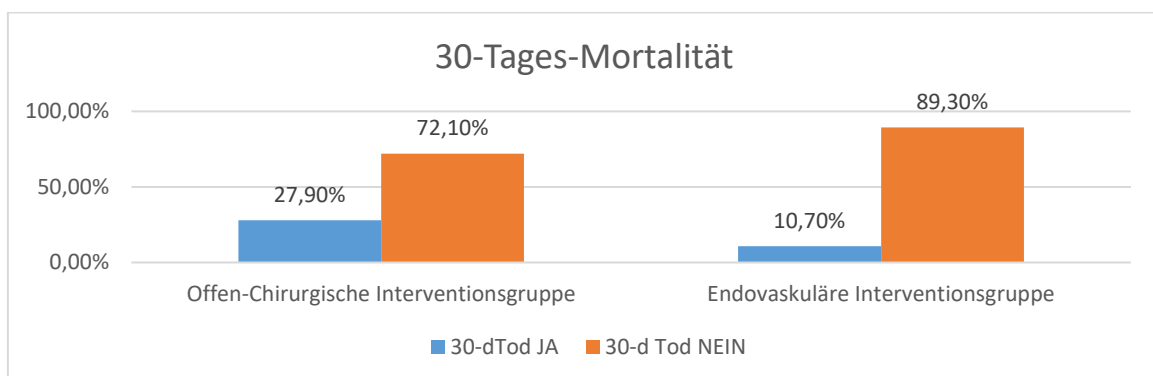


Abbildung 13: Sekundärer Endpunkt 30-Tages-Mortalität der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen

3.2.2.2 1-Jahres-Mortalität

Nach einem Jahr waren 35 (51,5%) der offen-chirurgischen Patienten und 9 (16,1%) der endovaskulären Patienten verstorben. In der anschließenden statistischen Analyse zeigte sich bei einem p-Wert von 0.0001 eine statistische Signifikanz zwischen den beiden Interventionsgruppen (siehe Abb. 14, siehe Tab. 5).

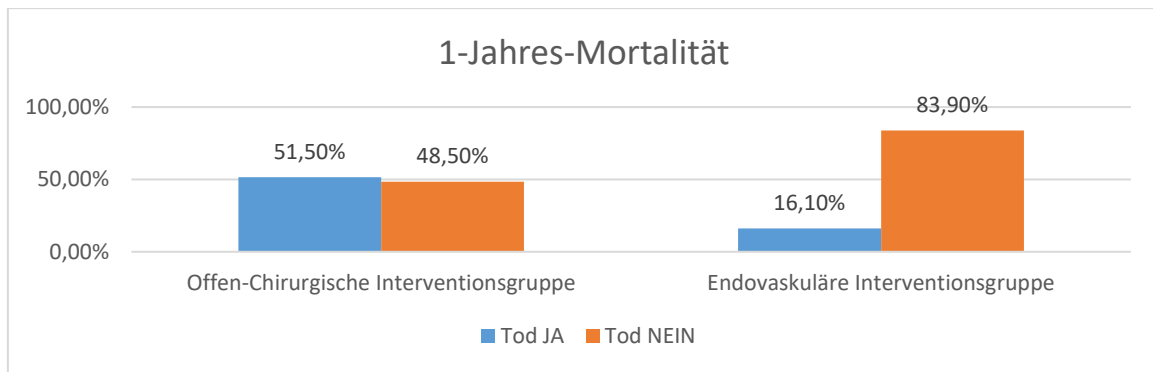


Abbildung 14: Sekundärer Endpunkt 1-Jahres-Mortalität der beiden Interventionsgruppen in absoluten Zahlen

3.2.2.3 Gesamtmortalität

Der Tod trat bei 36 (52,9%) offen-chirurgischen Patienten und bei 11 (19,6%) endovaskulären Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum ein. Dies zeigt im Zeitverlauf die Kaplan-Meyer Kurve in Abbildung 15. Es konnte bei einem p-Wert von 0.0001 eine statistische Signifikanz zwischen den Interventionsgruppen nachgewiesen werden (siehe Tab. 5). Bezüglich der Todesursache konnte von den 36 verstorbenen offen-chirurgischen Patienten bei 23 (63,9%) eine Ursache im Herzkreislaufsystem (HKS) und bei 13 (36,1%) eine andere Ursache festgestellt werden. Von den 11 verstorbenen endovaskulären Patienten wiesen 8 (72,7%) eine Ursache des HKS und 3 (27,3%) eine andere Ursache auf. Mit einem p-Wert von 0.588 ließ sich keine signifikante Korrelation der Todesursache mit der Primärintervention nachweisen (siehe Tab. 5).

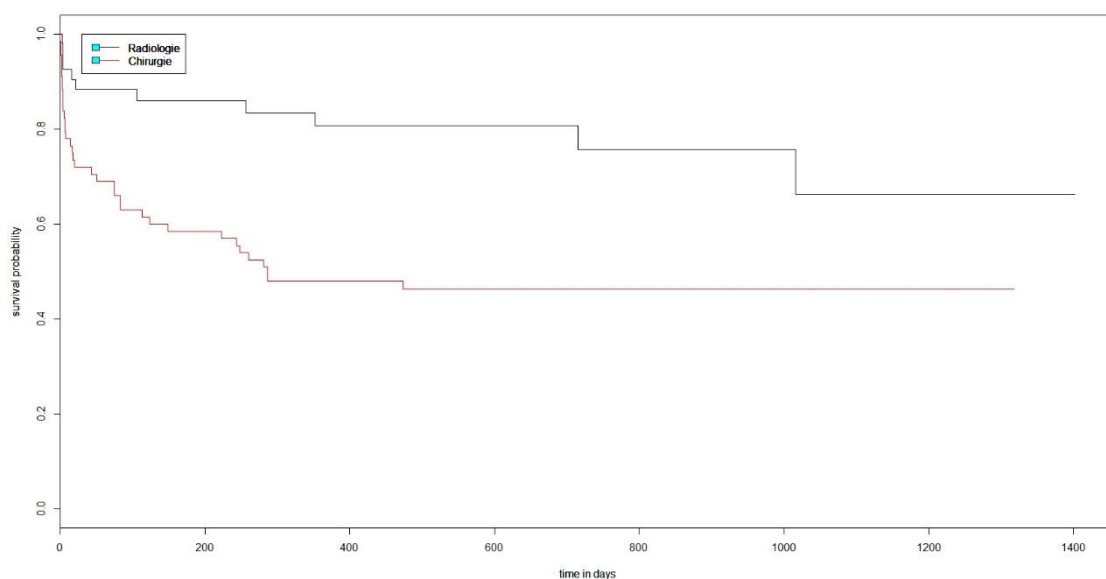


Abbildung 15: Kaplan-Meyer-Kurve der Gesamtmortalität in der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe

3.2.2.4 Komplikationsrate

Bei 32 (47,1%) der 68 eingeschlossenen offen-chirurgischen Patienten kam es peri- oder postinterventionell zu einer Komplikation (siehe Abschnitt 2.6.2.1). In der endovaskulären Therapiegruppe betrug die Anzahl der Patienten mit Komplikationen 35 (62,5%). In der nachfolgenden statistischen Analyse konnte mit einem p-Wert von 0.086 keine signifikante Korrelation der Komplikationsrate mit der Primärintervention ermittelt werden (siehe Tab. 5).

3.2.2.4.1 Komplikationsarten

Wie in Tabelle 6 beschrieben wurde in einen weiterbestehenden Gefäßverschluss, eine periphere Embolie, eine Wundheilungsstörung, ein Kompartmentsyndrom, einen In-Stent-Verschluss, einen Bypass-Reverschluss, eine lokale Blutung, einen iatrogenen Verschluss, eine Heparin induzierte Thrombozytopenie Typ II, eine Gefäßwanddissektion, ein Hämatom, eine intrazerebrale Blutung und Tod als Komplikationsarten unterschieden. Dabei konnten in der offen-chirurgischen Interventionsgruppe von den 32 Patienten mit einer Komplikation 43 verschiedene Komplikationen dokumentiert werden. Es konnten 12 (27,9%) bestehende Gefäßverschlüsse, 2 (4,7%) periphere Embolien, 4 (9,3%) Wundheilungsstörungen, 9 (20,9%) Kompartmentsyndrome, 1 (2,3%) In-Stent-Verschluss, 2 (4,7%) Bypassverschlüsse, 3 (7,0%) Blutungen, 1 (2,3%) iatrogenen Verschluss, 2 (4,7%) HIT 2, 3 (7,0%) arteriellen Dissektionen, 2 (4,7%) Hämatome und 2 (4,7%) Todesfälle aufgezeichnet werden (siehe Tab. 6, Abb. 15). Eine intrazerebrale Blutung kam in der offen-chirurgischen Gruppe nicht vor. In der endovaskulären Interventionsgruppe konnten von 35 Patienten mit einer Komplikation 43 verschiedene Komplikationen erfasst werden. Es kam zu 8 (18,6%) weiterbestehenden Verschlüssen, 7 (16,3%) peripheren Embolien, 1 (2,3%) Wundheilungsstörung, 8 (18,6%) Kompartmentsyndromen, 4 (9,3%) Bypass-Reverschlüssen, 7 (16,3%) Blutungen, 3 (7,0%) HIT 2, 4 (9,3%) arteriellen Dissektionen und 1 (2,3%) intrazerebrale Blutung. Ein In-Stent-Verschluss, ein iatrogener Verschluss, ein Hämatom oder ein Todesfall wurde nicht nachgewiesen (siehe Tabelle 6, Abb. 16).

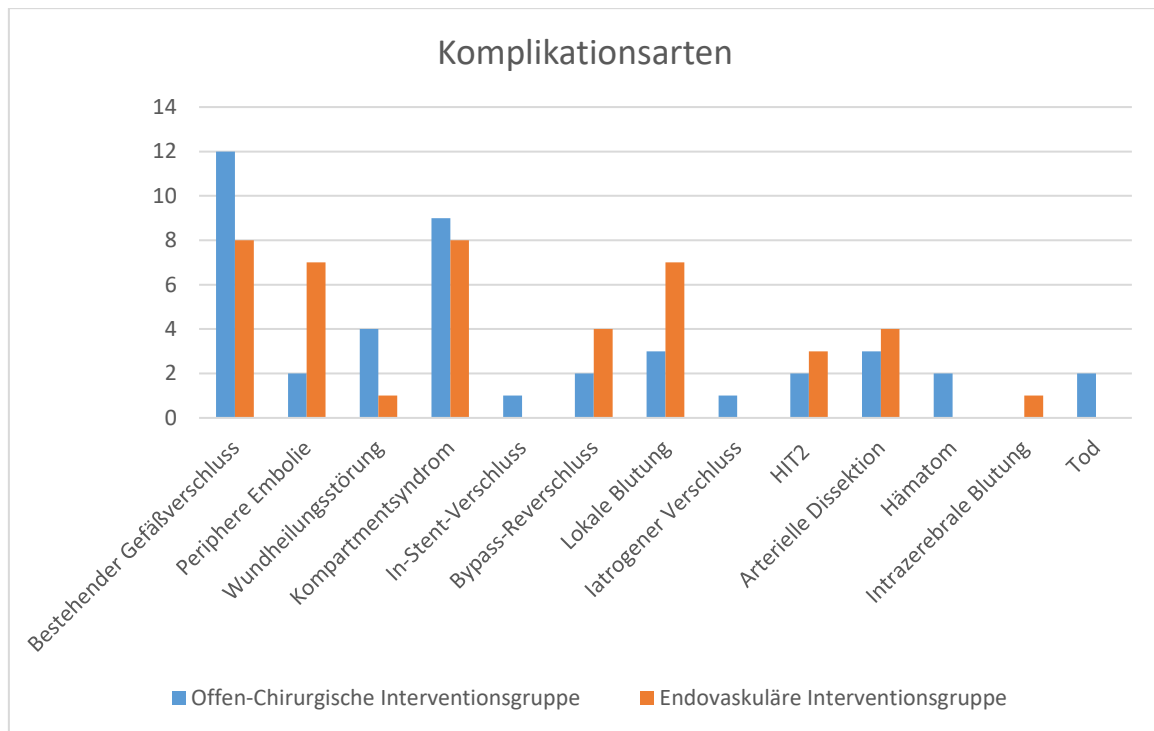


Abbildung 16: Komplikationsarten der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen

Komplikationsarten	Offen-Chirurgische Intervention N=43	Endovaskuläre Intervention N=43
Bestehender Gefäßverschluss	12 (27,9%)	8 (18,6%)
Periphere Embolie	2 (4,7%)	7 (16,3%)
Wundheilungsstörung	4 (9,3%)	1 (2,3%)
Kompartmentsyndrom	9 (20,9%)	8 (18,6%)
In-Stent-verschluss	1 (2,3%)	0 (0%)
Bypass-Reverschluss	2 (4,7%)	4 (9,3%)
Lokale Blutung	3 (7,0%)	7 (16,3%)
Iatrogenen Verschluss	1 (2,3%)	0 (0%)
HIT 2	2 (4,7%)	3 (7,0%)
Dissektion	3 (7,0%)	4 (9,3%)
Hämatom	2 (4,7%)	0 (0%)
Intrazerebrale Blutungen	0 (0%)	1 (2,3%)
Tod	2 (4,7%)	0 (0%)

Tabelle 6: Komplikationsarten der Interventionsgruppen in absoluten Zahlen und in Prozent (%)

3.2.2.5 Major- und Minoramputationen

Eine Major- oder Minoramputation am betroffenen Bein wurde bei 10 (14,7%) der offen-chirurgischen Patienten und 23 (41,1%) der endovaskulären Patienten durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0.01 konnte im anschließenden Chi-Square-Test ein signifikanter Unterschied bezüglich der Korrelation des sekundären Endpunktes Amputation mit der Primärintervention nachgewiesen werden (siehe Tab. 5 und Abb. 17).

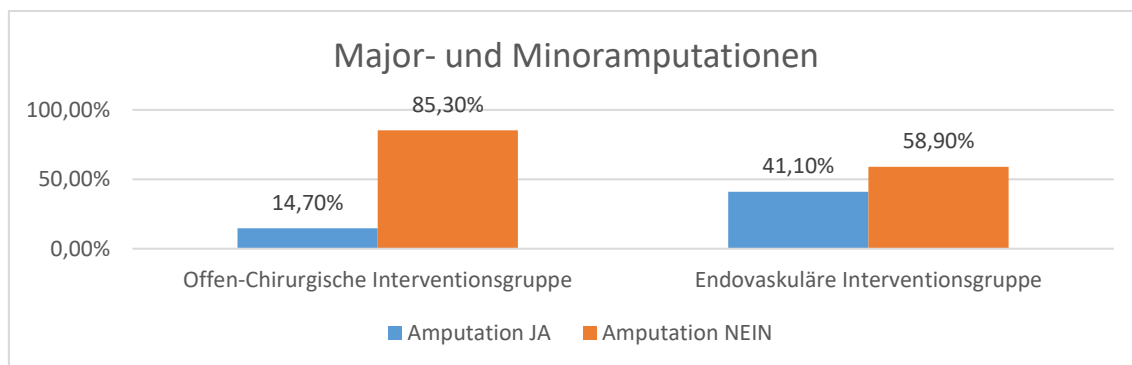


Abbildung 17: Anzahl der Amputationen in den Interventionsgruppen in absoluten Zahlen

3.2.2.6 Amputationshöhe

Es wurde in vier Amputationshöhen unterschieden: Zehen, unterhalb des Knies, oberhalb des Knies und auf Ebene der Hüfte. Von den zehn offen-chirurgischen Amputationen wurden drei (30%) Patienten auf Höhe der Zehen, zwei (20%) Patienten unterhalb des Knies und fünf (50%) oberhalb des Knies amputiert. Zu einer Hüftexartikulation kam es bei keinem offen-chirurgischen Patienten. Von den insgesamt 23 amputierten Patienten, die primär endovaskulär behandelt wurden, musste bei 4 (17,4%) Patienten auf Höhe der Zehen, in 5 (21,7%) Fällen unterhalb des Knies, in 13 (56,5%) Fällen oberhalb des Knies und bei einem (4,3%) Patienten auf Ebene der Hüfte amputiert werden (siehe Tab. 5). Bezüglich der Amputationshöhe konnte in der statistischen Analyse keine Korrelation der Amputationshöhe mit der Primärintervention aufgezeigt werden (p-Wert 0.796, siehe Tab. 5).

3.3 Regressionsanalysedaten

3.3.1 Gruppencharakteristika, Komorbiditäten und Risikofaktoren in den Regressionsanalysegruppen

Aufgrund der besseren statistischen Vergleichbarkeit wurde nochmals isoliert die femorale und popliteale Verschlusshöhe in den offen-chirurgischen und endovaskulären Vergleichsgruppen miteinander verglichen. In der Gruppenmerkmalanalyse zeigten sich die Ergebnisse wie in Tabelle 7. beschrieben.

Gruppencharakteristika		Offen-Chirurgische Intervention	Endovaskuläre Intervention	p-Wert
Anzahl		46 (100%)	48 (100%)	
Arterielle Hypertonie		40 (87,0%)	37 (77,1%)	0.329
Diabetes mellitus		20 (43,5%)	15 (31,2%)	0.311
Chronische Niereninsuffizienz		13 (28,3%)	9 (18,8%)	0.398
Koronare Herzkrankheit		21 (45,7%)	15 (31,2%)	0.221
Nikotinusus		12 (26,1%)	18 (37,5%)	0.334
Periphere arterielle Verschlusskrankheit		25 (54,3%)	36 (75,0%)	0.060
Dyslipidämie		19 (41,3%)	22 (45,8%)	0.815
Alter		74,9 (±12,9)	68,3 (±12,8)	0.016
Höhe des Verschlusses				0.110
	Femoral	42 (91,3%)	37 (77,1%)	
	Popliteal	4 (8,7%)	11 (22,9%)	

Tabelle 7: Gruppencharakteristika der offen-chirurgischen und endovaskulären Interventionsgruppe bezogen auf die femorale und popliteale Verschlusshöhe in absoluten Zahlen, in Prozent (%) oder in Mittelwerten ± Standardabweichung und Signifikanzwerte

Es wurden insgesamt 46 Patienten primär offen-chirurgisch und 48 Patienten primär endovaskulär behandelt. Von den 46 eingeschlossenen offen-chirurgischen Patienten wiesen 40 (87,0%) eine arterielle Hypertonie, 20 (43,5%) einen Diabetes mellitus, 13 (28,3%) eine chronische Niereninsuffizienz, 25 (54,3%) eine pAVK, 21 (45,7%) eine koronare Herzkrankheit, 12 (26,1%) einen Nikotinusus und 19 (41,3%) eine Dyslipidämie auf. Das Durchschnittsalter in der offen-chirurgischen Gruppe betrug 74,9 Jahre mit einer SD von 12,9 Jahren.

In der endovaskulären Interventionsgruppe präsentierten sich von den 48 eingeschlossenen Patienten 37 (77,1%) mit einer arteriellen Hypertonie, 15 (31,2%) mit einem Diabetes mellitus, 36 (75,0%) mit einer pAVK, 9 (18,8%) mit einer chronischen Niereninsuffizienz, 15 (31,2%) mit einer koronaren Herzerkrankung, 18 (37,5%) mit einem Nikotinus und 22 (45,8%) mit einer Dyslipidämie. Das Durchschnittsalter der endovaskulären Interventionsgruppe betrug 68,3 Jahre mit einer SD von 12,8 (siehe Abb. 18). In den reduzierten Interventionsgruppen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der endovaskulären und offen-chirurgischen Primärintervention für die Variante Alter (p-Wert 0.016) nachgewiesen werden. Im Vergleich zur Großgruppenanalyse (siehe 3.1.9) zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Eigenschaft pAVK zwischen den beiden Interventionsgruppen (p-Wert 0.06). Auch alle restlichen Parameter wiesen keine statistische Signifikanz auf (siehe Tabelle 7).

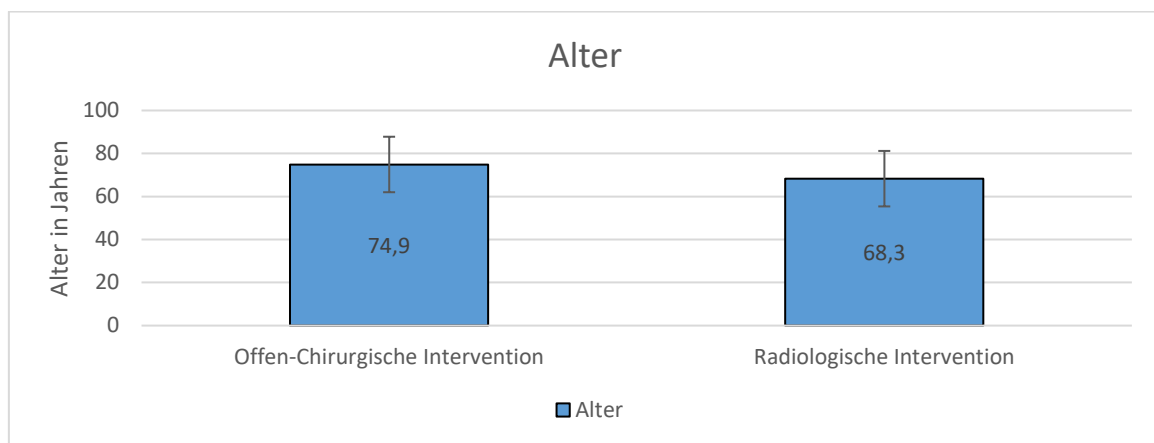


Abbildung 18: Altersstruktur der eingeschlossenen Patienten in der Regressionsanalyse

3.3.2 Outcomeparameter in Regressionanalysendaten

Den primären Endpunkt Beinerhalt nach einem Jahr erreichten 21 (45,7%) der offen-chirurgischen und 27 (56,7%) der endovaskulären Patienten, wobei mit einem p-Wert von 0.412 keine signifikante Korrelation zwischen der Interventionsart und dem Beinerhalt nach einem Jahr nachgewiesen werden konnte (siehe Tab. 8, Abb. 19).

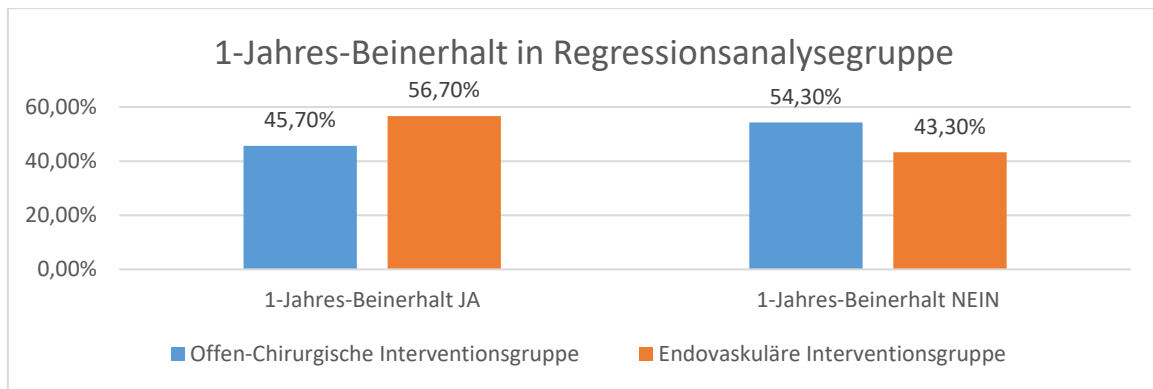


Abbildung 19: Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt der beiden Interventionsgruppen der Regressionsanalyse in absoluten Zahlen

In der offen-chirurgischen Interventionsgruppe wurden pro Patienten im Durchschnitt 1,91 ($\pm 1,34$) offen-chirurgische und 2,09 ($\pm 2,52$) endovaskuläre Reinterventionen durchgeführt. Die gesamte durchschnittliche Reinterventionsanzahl pro Patienten lag bei 4,00 ($\pm 3,44$). Die Anzahl der durchschnittlich durchgeführten offen-chirurgischen Interventionen pro endovaskulär primär therapierten Patienten belief sich auf 1,94 ($\pm 1,24$), der endovaskulären Reinterventionen auf 2,72 ($\pm 2,22$) und der Gesamtreinterventionen auf 4,67 ($\pm 3,02$).

Die p-Werte lagen bei den offen-chirurgischen Interventionen bei 0.921, bei den endovaskulären Reinterventionen bei 0.340 und bei den Gesamtreinterventionen bei 0.458 und somit zeigte sich keine statistische Signifikanz bei unterschiedlicher primärer Intervention und nachfolgender Reinterventionsanzahl (siehe Tab. 8).

Outcomeparameter	Offen-Chirurgische Intervention N=46	Endovaskuläre Intervention N=48	p-Wert
1-Jahres-Beinerhalt	21 (45,7%)	27 (56,7%)	0.412
Offen-Chirurgische Reinterventionen	1,91 ($\pm 1,34$)	1,94 ($\pm 1,24$)	0.921
Endovaskuläre Reinterventionen	2,09 ($\pm 2,52$)	2,72 ($\pm 2,22$)	0.340
Reinterventionen Gesamt	4,00 ($\pm 3,44$)	4,67 ($\pm 3,02$)	0.458

Tabelle 8: Outcomeparameter in den Regressionsanalysegruppen in absoluten Zahlen, in Prozent (%) oder in Mittelwerten \pm Standardabweichung und Signifikanzwerte

3.3.3 Zeit bis zur Reintervention

In der offen-chirurgischen Interventionsgruppe lag die durchschnittliche Anzahl an Tagen bis zur ersten Reintervention bei 226,91 Tagen (d) mit einer Standardabweichung von 306,35 d. Bei den endovaskulären primärinterventierten Patienten zeigte sich eine durchschnittliche Zeit bis zur Reintervention von 114,29 d mit einer Standardabweichung von 242,66 d. Im anschließenden Logrank-Test konnte bei einem p-Wert von 0.028 ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Korrelation zwischen der Primärintervention und der Zeit bis zur ersten Reintervention nachgewiesen werden. Im Folgenden wird die Kaplan-Meier-Kurve für die beiden Interventionsgruppen dargestellt (siehe Abb. 20, Tab. 9).

Time (d)	Offen-Chir.	Endovas.
0	46	48
200	17	8
400	11	4
600	6	4
800	5	1
1000	1	1
1200	0	1

Tabelle 9: Zeit bis zur Reintervention in Tagen

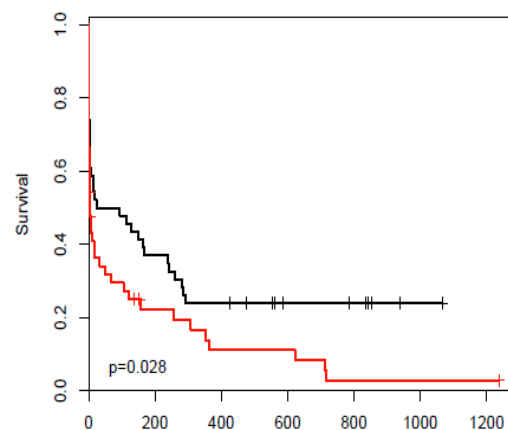


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Reintervention (Rot=Endovaskulär, Schwarz=Offen-Chirurgisch)

3.3.4. Cox-Regressionsanalyse der Interventionsgruppe

Im Cox-Modell wurden die verschiedenen Komorbiditäten und Gruppenmerkmale wie Alter und Höhe des Verschlusses als Störgrößen in Bezug auf das Outcome Zeit bis zur Reintervention adjustiert. In der Analyse zeigte sich bezüglich des Alters (p-Wert 0.81) und der Höhe des Verschlusses (p-Wert 0.37) keine Signifikanz bezüglich der Zeit bis zur Reintervention (siehe Tabelle 10.). Für die Komorbiditäten arterielle Hypertonie (p-Wert 0.89), Diabetes mellitus (p-Wert 0.47), Dyslipidämie (p-Wert 0.14), pAVK (p-Wert 0.94), Nikotinus (p-Wert 0.45), chronische Niereninsuffizienz (0.95) und koronare Herzerkrankung (p-Wert 0.64) konnte keine Signifikanz bei der Adjustierung nachgewiesen werden (siehe Tabelle 10.). Die Art der Primärintervention wies im Cox-Modell bei einem p-Wert von 0.034 eine Signifikanz in Bezug Zeit bis zur Reintervention auf, d.h., dass offen-chirurgische Patienten signifikant später im Beobachtungszeitraum reinterventioniert wurden.

Kovariate	HR (95% CI)	p-Wert
Primärintervention		0.034
Offen-Chirurgisch	reference	
Radiologisch	1.69 (1.04, 2.75)	
Alter	1 (0.97, 1.02)	0.81
Höhe des Verschlusses		0.37
Knie	reference	
Oberschenkel	1.41 (0.66, 2.99)	
Arterielle Hypertonie		0.89
nein	reference	
ja	0.95 (0.47, 1.91)	
Diabetes Mellitus		0.47
nein	reference	
ja	1.22 (0.71, 2.11)	
Dyslipidämie		0.14
nein	reference	
ja	0.68 (0.41, 1.14)	
pAVK		0.94
nein	reference	
ja	1.02 (0.59, 1.77)	
Nikotinusus		0.45
nein	reference	
ja	1.27 (0.69, 2.33)	
Chronische Niereninsuffizienz		0.95
nein	reference	
ja	0.98 (0.53, 1.82)	
Koronare Herzkrankheit		0.64
nein	reference	
ja	0.88 (0.52, 1.49)	

Tabelle 10: Adjustierung durch das Cox-Modell für die verschiedenen Komorbiditäten und Gruppenmerkmale als Störgrößen für die Zeit bis zur Reintervention in Hazard Ratio mit Konfidenzintervallen und p-Werten

4. Diskussion

4.1 Einführung

Trotz der Weiterentwicklungen sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung der pAVK und der Behandlung kardialer Arrhythmien mittels Antikoagulation, präsentiert sich weiterhin eine signifikante Anzahl an Patienten mit einer akuten Beinischämie (Baril et al. 2013, Vemulapalli et al. 2015). Diese Patienten benötigen eine akute Intervention und haben nach der aktuellen Literatur ein hohes Risiko zu versterben oder eine Major-Amputation zu erleiden (Baril et al. 2013, Vemulapalli et al. 2015, Fukuda et al. 2015). Duval et al. validierten, dass eine kürzere Ischämiezeit vor einer Revaskularisation eine längere amputationsfreie Überlebenszeit und eine gesenkte Mortalität aufweisen (Duval et al. 2014). Trotz sinkender Inzidenzen bleiben die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes und die 1-Jahres Mortalität von 1988 bis 2009 unverändert bei 42,5% (Baril et al. 2014, Vemulapalli et al. 2015). Im klinischen Behandlungsprozess hat sich eine initiale Heparintherapie, eine körperliche Untersuchung und eine schnelle Bildgebung durchgesetzt (Alfke et al. 2003, Alonso-Coello et al. 2012, Vemulapalli et al. 2015). Dennoch fehlt es an systematischen Evaluationen der einzelnen Bildgebungsverfahren in Bezug auf die Diagnose der ALI (Vemulapalli et al. 2015). Dieses Thema wurde in der Arbeit nicht weiterverfolgt.

Derzeitige endovaskuläre Optionen sind eine Thrombolyse, eine Aspirationsthrombektomie, eine mechanische Thrombektomie oder deren Kombination. Eine offen-chirurgische Therapie umfasst eine Thrombektomie, eine Endarteriektomie oder eine Bypassanlage (Norgren et al. 2007, Schumann et al. 2007, Tendera et al. 2011, Gerhard-Herman et al. 2016). Nach einer Cochrane Metaanalyse bestehen aktuell fünf kontrollierte randomisierte Studien mit drei hochqualitativen Datensätzen (Nilsson 1992, Ouriel 1994, Ouriel 1996, Ouriel 1998a, STILE 1994) um katherassozierte Thrombolyse mit offen-chirurgischen Verfahren zu vergleichen (Berridge et al. 2013). Laut diesen Studienergebnissen gelten folgende Behandlungsempfehlungen:

Patienten, die eine 12-24h Ischämiezeit wegen ihres Allgemeinzustandes nicht tolerieren, keine vitale Extremität aufweisen, eine Kontraindikation gegenüber einer Lysetherapie haben, sollten nicht mit einer Kathetherthrombolyse behandelt werden (Wang et al. 2015, Vemulapalli et al. 2015). Zudem gilt eine Thrombolyse vor allem bei Patienten mit einer Symptomatik kürzer als 14 Tage als zielführend (STILE 1994, Berridge et al. 2013, Vemulapalli et al. 2015). Diese Empfehlung wurde aus dem STILE-Trial abgeleitet. Dort war bei mehr als 80% der initiale Symptombeginn > 14 Tage und die Thrombolyse weniger erfolgreich (Berridge et al. 2013). Patienten, die ein hohes Operationsrisiko zeigen, sollten endovaskulären Therapien erhalten

(Vemulapalli et al. 2015). Die TASC II Richtlinien präferieren eine offen-chirurgische Revaskularisation in suprainguinalen Verschlüssen (Norgren et al. 2007, Schwarzwälder und Zeller 2013). Nach Vemulapalli sind diese Empfehlungen kontrovers aufgrund des Fortschritts der endovaskulären Therapien, besonders der PMT und PAT, und der offen-chirurgischen Therapien zu betrachten (Vemulapalli et al. 2015). Ungeachtet dessen gibt es keine kontrollierten prospektiven randomisierten Studien, die neuere endovaskuläre Verfahren untereinander vergleichen (Rogers and Liard 2007, Sarac et al. 2004, Vemunapalli et al. 2015). Lediglich die retrospektiven Analysen von Kronlage et al., Byrne et al. und eine kleine prospektive Studie von Wissgott et al. untersuchten neuere endovaskuläre Verfahren (Kronlage et al. 2017, Byrne et al. 2014, Wissgott et al. 2008).

Unsere Studie vergleicht die endovaskulären mit den offen-chirurgischen Revaskularisationen anhand des primären Endpunktes des 1-Jahres-Beinerhalt, welche aus den Performance Goals von Conte abgeleitet wurden (Conte 2010).

4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

4.2.1 Primärer Endpunkt 1-Jahres-Beinerhalt

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse zeigen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Endpunkts 1-Jahres-Beinerhalt bei offen-chirurgischen (OR) oder endovaskulär (ER) behandelten Patienten. Dabei konnte das Bein nach einem Jahr bei 31 von 46 (45,6 %) offen-chirurgischen und 33 von 48 (58,9%) endovaskulären Patienten erhalten werden. Auch in der Regressionsanalysegruppe konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (45,7% bei offen-chirurgischen und 56,7% bei endovaskulären Interventionen) nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse decken sich mit Ouriels randomisierte kontrollierte Studie (RCT) von 1994, mit Ouriels RCT von 1996 und Ouriels RCT von 1998, der Cochrane Metaanalyse von Berridge et al. und der Metaanalyse von Enazate et al. (Ouriel 1994, Ouriel 1996, STILE 1994, Berridge et al. 2013, Enazate et al. 2017). Im TOPAS Trial liegt der 1-Jahres-Beinerhalt bei 46/52 ER- und 47/58 OR Patienten (Ouriel et al. 1996); bei Ouriel et al. 1998 ist der 1-Jahres-Beinerhalt bei der ER mit 65% und bei der OR mit 69,9% beschrieben (Ouriel et al. 1998). Die individuellen Ergebnisse in den RCTs sind inkonsistent: zu unterschiedlich sind die Patientencharakteristika, die Dauer und das Stadium der Ischämie, die Thrombolyseprotokollen und Follow-Up-Längen (Creager et al. 2012, Berridge et al. 2013). Das STILE Trial musste aufgrund des deutlich schlechteren Outcomes der thrombolytischen Interventionsgruppe abgebrochen werden (Ouriel 1994, Creager et al. 2012, Berridge et al.

2013). Allerdings wurden dort auch Patienten mit einem Symptombeginn von bis zu sechs Monaten eingeschlossen (Creager et al. 2012, Berridge et al. 2013). Generell muss bei diesen Vergleichen mit unseren Ergebnissen beachtet werden, dass in den RCTs die kathetergestützte Thrombolyse in unterschiedlichen Therapieregimen durchgeführt wurde. Andere endovaskuläre Verfahren, wie die PMT oder PAT, die auch in unseren Datensätzen miteinbezogen worden sind, wurden bei den o.g. RCTs - da noch nicht entwickelt - nicht verglichen. In einer kleinen prospektiven Studie von Wissgott et al., die die PMT mit einer Ultraschall unterstützten Thrombolyse in akuten femoropoplitealen Bypassverschlüssen verglich, zeigten sich ähnliche technische Erfolgsraten. Zudem war die Revaskularisierungszeit bei der mechanischen Thrombektomie signifikant schneller (Wissgott et al. 2009). Langzeitergebnisse fehlen bei dieser Studie. In einer retrospektiven Studie von Byrne et al. zeigte sich eine Beinerhaltungsrate von 72% bei der kathetergestützten Thrombolyse (CDT) und/oder pharmakomechanischen Thrombolyse (PMT) (Byrne et al. 2014). Auch Kronlage et al., die eine lokale Lyse mit dem Rotarex® System und deren Kombination verglichen, konnte eine amputationsfreie Überlebenszeit von 94,3% nachweisen. Allerdings sanken die Raten in der Subgruppe der kritischen Patienten; genauere absolute Daten sind nicht angegeben (Kronlage et al. 2017). In einer weiteren retrospektiven Studie, die ähnlich wie unsere angelegt war, und ER mit OR verglich, wurde ein 1-Jahres-Amputationsfreies Überleben bei rund 73% in der OR und 78% in der ER beschrieben (Taha et al. 2015). Obwohl erwähnt werden muss, dass in dieser Arbeit keine absoluten Zahlen bezüglich des 1-Jahres-Beinerhaltes, sondern nur Amputationshäufigkeiten, beschrieben werden, was einen direkten Vergleich mit unserer Arbeit ermöglicht hätte. Van der Slegt et al. zeigt eine 1-Jahres-Beinerhaltungsrate, ebenfalls in einer retrospektiven Arbeit, von 79% in der ER Kohorte und 66% in der OR Kohorte (van der Slegt et al. 2015, Fakuda et al. 2015).

Unsere Ergebnisse bestätigen zwar die Aussagen der RCTs, dass es keinen Unterschied des Beinerhalts nach einem Jahr zwischen der OR und ER gibt. Allerdings liegen unsere Raten besonders in der offen-chirurgischen Kohorte mit 45,6%, aber auch in der ER Kohorte mit 58,9% hinter den RCTs von Ouriel 1996 (OR 81%, ER 88%) und Ouriel 1998 (OR 69%, ER 65%) (Ouriel et al. 1996, Ouriel et al. 1998, Berridge et al. 2013). Eine mögliche Erklärung dieser Unterschiede kann auf drei Aspekten beruhen.

Erstens: in der offen-chirurgischen Interventionsgruppe ist das Durchschnittsalter (75,1 Jahre) im Gegensatz zur endovaskulären Patientengruppe (67,9 Jahre) signifikant höher. Gleiches gilt auch für die Cox-Regressionsanalyse. Dass das allgemeine Operationsrisiko mit zunehmendem Alter aufgrund verringerter funktioneller Reserven und systematischer Komplikationen steigt (Fakuda et al 2015), ist bekannt und kann die niedrigere 1-Jahres-Beinerhaltungsrate erklären.

Zudem ist bei älteren Patienten die Prävalenz an Risikofaktoren - Vorhofflimmern, chronische Herzinsuffizienz, arterieller Hypertension, Diabetes mellitus - für eine ALI höher (Fakuda et al. 2015, Genovese et al. 2016). Zusätzlich weisen Patienten, denen ein Bypass implantiert wird, eine höhere Rate an Nikotinus und ipsilaterale Vorbehandlungen auf. Diese schmälern das Outcome (Baril et al. 2013). Der Fakt, dass die chirurgischen Patienten signifikant älter waren, steht auch im Gegensatz zu aktuellen Behandlungsempfehlungen für eine ALI: Patienten mit einem höheren Operationsrisiko sollen eher eine endovaskuläre Therapie - da minimalinvasiver - erhalten (Schumann et al. 2007, Vemulapalli et al. 2015).

Zweitens: in unserer Datenerhebung erfolgte keine Einteilung der Patienten anhand der Rutherford Stadien I, IIa, IIb oder III, wie es in der retrospektiven Analyse von Taha et al. durchgeführt wurde (Taha et al. 2015). Nicht unerwähnt soll bleiben, dass diese Einteilung auch aufgrund von ungleicher Interventionsgruppengröße für eine bessere statistische Vergleichbarkeit notwendig war. Dort zeigt sich folgender Trend: eine höhergradige Ischämie (Rutherford IIb 138/326 OR, 31/154 ER, $p < 0.001$ und Rutherford III 12/326 OR, 0/154 ER, $p = 0.003$) wird signifikant häufiger offen-chirurgisch behandelt, wohingegen Stadium I (4/326 OR, 15/154 ER, $p < 0.001$) und Stadium IIa (132/326 OR, 108/154 ER, $p < 0.001$) häufiger endovaskulär behandelt werden (Taha et al. 2015). Nach aktueller Studienlage ist eine endovaskuläre Behandlung besonders im Stadium I und IIa indiziert bzw. bei Verfügbarkeit empfohlen (Creager et al. 2012, Sedghi et al. 2013, Gerhard-Herman et al. 2016). Eine retrospektive Studie von Genovese et al. bestätigt (OR Stadium I 1,1% vs. ER 10,3%, Stadium IIa OR 46,2% vs. ER 69,0%, Stadium IIb OR 48,1% vs. ER 20,7%, Stadium III OR 4,5% vs. ER 0%, $p > 0.001$) eben diesen Trend (Genovese et al. 2016, Duran et al. 2016). Bereits ältere Publikationen wiesen auf diese Ergebnisse hin (Earnshaw et al. 2004, Ouriel 1998). Diese Entwicklung kann zusammen mit dem Risikoprofil der Patienten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Drittens: in der Auswahl der geeigneten Therapie spielt die Ätiologie, die Art des Gefäßes und die Lokalisation des Thrombus oder des Embolus eine wesentliche Rolle (Eliason et al. 2003, Earnshaw et al. 2004, Vemulapalli et al. 2015, Genovese et al. 2016). Bei älteren bereits geformten Thromben, ist eine erfolgreiche kathetergestützte Thrombolyse unwahrscheinlich (STILE Trial 1994, Berridge et al. 2013, Vemulapalli et al. 2015). Taha et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie einen Trend aufzeigen, dass Patienten mit einem verschlossenen Stent oder einem nativen thrombotischen Arterienverschluss von einer endovaskulären Therapie im Hinblick auf den Beinerhalt profitierten können. Dies widerspricht sich mit den Daten aus dem STILE Trial, bei dem höhere Amputationsraten bei thrombotischen nativen Arterienverschlüssen nachgewiesen werden konnten (STILE 1994, Taha et al. 2015). Wie bereits erwähnt wurden dort

allerdings Patienten eingeschlossen, deren Symptomatik bereits länger als 14 Tage vorhanden war. Allgemein galt, dass embolische Verschlüsse auf der femoralen-poplitealen Höhe mittels ER in Kombination mit einer Stentapplikation oder Aspirationsthrombektomie durchgeführt werden sollten (Hirsch et al. 2011, Norgren et al. 2007, Ouriel et al. 1998, Tendera et al. 2011). Auch bei Genovese et al. wurde gezeigt, dass die Ätiologie eine signifikante Auswirkung auf den Beinerhalt hat. Dabei wiesen embolische ($89,6 \pm 3,8\%$) und Stentverschlüsse ($80,4 \pm 6,4\%$) bessere Langzeit Beinerhaltungsraten als In-Situ Thrombosen ($76,3\% \pm 5,6\%$) und Bypassverschlüsse ($57,4 \pm 5,7\%$) auf (Genovese et al. 2016). Somit resümiert Genovese et al., dass Patienten mit einer akuten Bypassanlage die höchste postoperative Komplikationsrate und im posthospitalisierten Verlauf Amputations- und Mortalitätsrate haben (Genovese et al. 2016). Baril et al. konnte nachweisen, dass bei einer akuten Bypassanlage einer ALI im Vergleich zur elektiven Bypassanlage bei einer CLI signifikant vermehrt künstliche Materialien verwendet werden. Diese gehen mit einem schlechteren Outcome und einem schlechteren 1-Jahres Beinerhalt einher ($22,4\%$ vs $9,7\%$; $P < .0001$, Baril et al. 2013). In unserer Datenerhebung fehlt der Rückschluss auf die Ätiologie und die Art des Gefäßes. Möglicherweise wurden insgesamt mehr Bypassverschlüsse und In-situ Thrombosen im Universitätsklinikum Gießen Marburg GmbH am Standort Marburg behandelt als in anderen Zentren, was die unterschiedlichen Ergebnisse in Zusammenschau mit den obigen Ausführungen erklären könnte.

4.2.2 Sekundäre Endpunkte

4.2.2.1 Mortalitätsraten

In Bezug auf die 30-Tages-Mortalitätsrate, 1-Jahres-Mortalitätsrate und die Gesamtmortalität war in allen Endpunkten die ER- signifikant der OR-Therapie überlegen (30-Tages-Mortalität OR 27,9% vs. ER 10,7%, $p = 0.0173$; 1-Jahres-Mortalität 51,5% OR vs. 16,1% ER, $p < 0.001$; Gesamtmortalität OR 52,9% vs. 19,6%, $p < 0.001$). Vergleicht man unsere Ergebnisse bezüglich der 30-Tages Mortalität und der 1 Jahres-Mortalitätsrate mit denen von Nilsson 1992 (30-Tagesmortalität OR 11% vs ER 0%, $p = 0.11$; keine 1-Jahres-Daten), Ouriel 1994 (30-Tages-Mortalität OR 17,5% vs. ER 12,3%, $p = 0.66$; 1-Jahres-Mortalität 42,1% OR vs. 15,8% ER, $p = 0.28$), Ouriel 1996 (30-Tages-Mortalitätsrate OR 6,9% vs. 0% ER, $p = 0.14$; 1-Jahres-Mortalität 15,5% OR vs. 13,5% ER, $p = 0.85$), STILE Trial (30-Tages-Mortalitätsrate 4,8% OR vs. 4% ER, $p = 0.82$; keine 1-Jahres-Daten aufgrund des Studienabbruchs) und Ouriel 1998a (keine 30-Tages-Mortalitätsrate; 1-Jahres-Mortalität 16,9% OR vs. 19,8% ER, $p = 0,87$), muss man feststellen, dass der erwartete Mortalitätstrend zu Ungunsten der chirurgischen Verfahren bei Weitem übertroffen wurde. Nach zwölf Monaten ist jeder zweite offen-chirurgisch behandelte Patient in unseren

Beobachtungen verstorben. Eine derart hohe Mortalitätsrate kommt ansatzweise bei Ouriel 1994 mit 42,1% zur Geltung (Ouriel et al. 1994, Berridge et al. 2013).

In der retrospektiven Studie von Taha et al. liegt die 30-Tages-Mortalität bei den offenchirurgischen Patienten bei 13% vs. 5% bei den endovaskulär behandelten Patienten (p-Wert 0.39) und die 1-Jahres-Mortalität bei der ER Gruppe bei 13% vs 34% bei den OR Interventionen (p-Wert 0.38) (Taha et al. 2015, Enezate et al. 2017). Genovese et al. wiesen in einer retrospektiven Studie erstmals 5-Jahres-Langzeitdaten bezüglich der Mortalität nach. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag in der OR Gruppe bei rund 62% vs. fast 90% in der ER Gruppe, nach 5-Jahren in der OR Gruppe bei $35,6 \pm 3,6\%$ vs. $63,6 \pm 4,6\%$ in der ER Gruppe (Genovese et al. 2016). Bei Byrne et al. wurde eine Mortalitätsrate nach 30 Tagen von 5,2% und nach einem Jahr von 16% für die ER nachgewiesen (Byrne et al. 2014). In der retrospektiven Studie bei akuter Bypassanlage konnte Baril et al. eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 20,9% aufzeigen.

In Zusammenschau und in Anlehnung an die Erklärung im Abschnitt 4.2.1 können diese Abweichungen aufgrund der unterschiedlichen Altersstruktur, einem abweichenden Risikoprofil, unterschiedlicher Schwere und Dauer der Ischämie, verschiedener Rutherford Stadien und der Ätiologie erklärt werden. Ein weiterer wesentlicher Grund für die hohen Mortalitätsraten, aber auch des eingeschränkten 1-Jahres-Beinerhalts, kann die perioperative Morbidität der ALI Patienten, trotz der kardiovaskulären Risikofaktorreduktion und der medikamentösen Einstellung sein (Enezate et al. 2017). Multimorbide Patienten haben auch weiterhin nach der Behandlung der ALI ein hohes Risiko zu versterben. Zusätzlich konnte Baril et al. aufzeigen, dass weniger Patienten, denen akut ein Bypass angelegt wurde, präoperativ mit Aspirin oder Statinen behandelt wurden und somit medikamentös untertherapiert sind (Baril et al. 2013). Auch die Analyse von Genovese et al. demonstrierte, dass eine bessere Mortalitätsrate in der ER Kohorte durch eine Kombination aus einer gesünderen Gesamtpopulation und aus dem Komplikationsprofil bestand (Genovese et al. 2016). In der weiteren Analyse der Todesursache wurde in unserer Datenanalyse zwischen Herz-Kreislauf assoziierten Ereignissen sowie anderen Ereignissen unterschieden. Diese zeigte für beide Interventionsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2.2 Amputationen

Bei den insgesamt durchgeführten Major- und Minoramputationen besteht ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der endovaskulären Therapie. In der OR Gruppe wurde bei 14,7% der Patienten und bei der ER Gruppe bei 41,1% der Behandelten eine Amputation durchgeführt. Betrachtet man die Höhe der Amputation so stellt man fest, dass in der ER Gruppe vier Minoramputationen und 18 Majoramputationen (5 unterhalb des Knies, 13 oberhalb des Knies)

durchgeführt wurden. Statistisch korrelierte die Amputationshöhe aber nicht mit der Primärintervention. Die Ergebnisse der RCTs bezogen auf die 1-Jahres Amputationsrate von Ouriel 1994 (17,5% OR vs. 17,5% ER), Ouriel 1996 (18,9% OR vs. 11,5% ER), Ouriel 1998a (30% OR vs. 35% ER) und der Cochrane Metaanalyse (26,6% OR vs. 29,1% ER, p 0.47) unterscheiden sich von unseren Interventionsgruppen besonders im Hinblick auf die Signifikanz zwischen den Interventionsgruppen. Allerdings wurden dort ausschließlich Major-Amputationen gezählt. Auch bei Nichtberücksichtigung der Zehenamputationen bei unseren Interventionsgruppen bleibt der Unterschied zwischen der OR und ER Gruppe signifikant. Es wird deutlich, dass die Varianz der Amputationsraten in den eben erwähnten Studien groß ist. Bereits Berridge et al. dokumentierte abschließend, dass die klinische Heterogenität, die unterschiedlichen Methoden, verschiedene thrombolytischen Medikamente oder Techniken einen exakten Vergleich unter den RCTs nicht zulassen (Berridge et al. 2013).

In den retrospektiven Untersuchungen von Taha et al. (19,6% OR vs. 13% ER) konnten die Ergebnisse aus den RCTs bestätigt werden. Bei Genovese et al. liegt die 30-Tages-Amputationsrate übergeordnet bei $9,3 \pm 1,5\%$, die 1-Jahres-Amputationsrate bei $17,7 \pm 2,1\%$ und die 5-Jahres-Amputationsrate bei $27,9 \pm 3,1\%$ (Genovese et al. 2016). Obwohl in dieser retrospektiven Arbeit eine ER Gruppe mit einer OR Intervention verglichen wurde, sind keine gruppenspezifischen Daten vorhanden. Zudem wurden dort Rutherford Klasse III Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt. In der dortigen univariaten Analyse zeigte sich das männliche Geschlecht, eine koronare Herzkrankheit, das Stadium der Ischämie, die akute Bypassanlage, das respiratorisches Versagen und der technische Misserfolg als Prädiktor für eine eventuelle Amputation. In der multivariaten Analyse konnte als Risikofaktor für eine Amputation das Stadium der Ischämie, ein thrombosierter Bypass und technischer Misserfolg (siehe 4.2.2.3) nachgewiesen werden (Genovese et al. 2016). Die bereits erwähnte retrospektive Analyse von Byrne et al., die eine CDT und/oder PMT miteinander vergleicht, liefert eine übergeordnete Amputationsrate von 15% (Byrne et al. 2014). Als möglichen Grund für den Unterschied in unseren Amputationsraten kann die statistische Analyse postuliert werden. Die Amputationsereignisse beziehen sich auf die Grundgesamtheit der gesamten offenchirurgischen oder endovaskulären Ausgangspopulation und nicht auf die nur noch lebenden Patienten. Aus diesem Grund ist der 1-Jahres Beinerhalt als primärer Endpunkt bereits in der Konzeption ausgewählt worden.

4.2.2.3 Komplikationsrate

Äquivalent zu der Amputationsrate, wenn auch nicht statistisch signifikant, verhält es sich in unserer retrospektiven Analyse bei der Komplikationsrate. In der ER-Gruppe liegt die

Komplikationsrate bei 62,5% vs. 46,7% in der offen-chirurgischen Interventionsgruppe. Eine genaue Auflistung der verschiedenen Komplikationsarten ist im Ergebnisteil (siehe 3.2.2.4.1) aufgelistet. In den bereits oben genannten RCTs gibt es keine gesonderte Aufführung einer übergeordneten Komplikationsrate. Vielmehr werden die bestimmten Komplikationen zerebrovaskuläre Ereignisse, Blutungen und distale Embolie jeweils nach 30 Tagen zwischen den Interventionsgruppen verglichen. Dabei zeigt sich eine signifikant erhöhte Inzidenz (Ouriel 1994: Distale Embolie 0% OR vs 8,8% ER, Blutungen 1,8% OR vs. 10,5% ER, Schlaganfall 0% OR vs. 1,8% ER; STILE: Blutungen 0,6% OR vs. 5,6% ER, Schlaganfall 0% OR vs. 1,2% ER; Ouriel 1996: Schlaganfall 0% in beiden Interventionsgruppen; Ouriel 1998a: distale Embolie 0% OR vs. 13,2% ER, Blutungen 5,1% OR vs. 11,8% ER, Schlaganfall 0% OR vs. 1,5% ER) von allen drei Komplikationen bei der endovaskulären Therapie. Auch die Cochrane Metaanalyse bestätigte die Erkenntnisse für die distale Embolie (0% OR vs. 12,4% ER, $p < 0.00001$), die Blutungen (3,3% OR vs. 8,9% ER, $p = 0.000049$) und Schlaganfall (0% OR vs. 1,25% ER, $p = 0.0097$, Berridge et al. 2013). Diese erhöhten Inzidenzen der ER Gruppe können wir in unseren Ergebnissen bestätigen. Es sind drei Blutungen in der OR aufgetreten, verglichen mit acht in der ER (sieben lokale Blutungen und eine intrazerebrale Blutung). Zudem sind bei der offen-chirurgischen Gruppe zwei distale Embolien verglichen mit sieben in der ER Gruppe dokumentiert. Es erfolgte keine gesonderte Schlaganfall Dokumentation. Somit bleibt festzuhalten, dass gefürchtete Komplikationen wie Blutungen, Schlaganfall und distale Embolien signifikant häufiger bei endovaskulären Therapieverfahren auftreten bei gleicher 1-Jahres-Beinerhaltungsrate (Berridge et al. 2013).

Die retrospektive Analyse von Taha et al. bringt ebenfalls den Nachweis, dass Blutungen signifikant häufiger in der ER Gruppe stattfinden (0% OR vs. 5,8% ER, $p < 0.001$ Taha et al. 2015). Ähnliche Werte für die ER Gruppe mit 5,2% Blutungen weist auch Byrne et al. nach (Byrne et al. 2014). Kronlage et al. postulieren einen Vorteil des Rotarex®-Systems gegenüber der alleinigen Thrombolyse. Die fehlenden Angaben zu peripheren Embolien machen die Interpretation dieser Studie schwieriger (Kronlage et al. 2017). Auch Wissgott et al. zeigen, dass insgesamt die Komplikationsrate bei mechanischer Thrombektomie im Vergleich zur Lysetherapie lediglich bei 10% liegt, und eine Verringerung von systemischen Blutungen zur Folge hat (Wissgott et al. 2008). Einzig Genovese et al. weisen in der OR Gruppe mehr Blutungen nach (11,7% OR vs. 5,5% ER, $p = 0.093$, Genovese et al. 2016). Für distale Embolien oder einen Schlaganfall machten Taha et al. und Genovese et al. keine Angaben. Byrne et al. berichtet über 9,7% (6,0% CDT vs. 14,1% PMT, $p = 0.93$) distale Embolien in der ER (Byrne et al. 2014). Der Unterschied zwischen den endovaskulären Maßnahmen kann durch die mechanische Zertrümmerung des Thrombus und konsekutiver distaler Embolie erklärt werden (Wissgott et al. 2008, Byrne et al. 2014). Dem

gegenüber steht die u.a. hohe technische Erfolgsrate und die schnellere Reperfusionzeit bei gleicher Beinerhaltungsrate im Vergleich zur CDT (Byrne et al. 2014).

Im Gegensatz dazu weist Taha et al. signifikant höhere Wundinfektionen (9% OR vs. 0,7%, $p<0.001$), Rethrombosen (14,7% OR vs. 1,3%, $p<0.001$), Fasziotomien (29,1% OR vs. 7,3%, $p<0.001$), notfallmäßige Reoperationen (25,5% OR vs. 1,3%, $p<0.001$), akutes Nierenversagen (12% OR vs. 4%, $p=0.005$) und akute Hämodialyse (4% OR vs. 0,7%, $p=0.04$) in der OR Kohorte nach (Taha et al. 2015). Auch Genovese et al. dokumentieren höhere Raten an Wundinfektionen (10,9% OR vs. 1,4% ER, $p<0.001$), akutem Nierenversagen (9,5% OR vs. 5,5 % ER, $p=0.91$) und respiratorischem Versagen (21,6% OR vs. 8,3% ER, $p=0.003$, Genovese et al. 2016). Letzteres unterstützt die geringeren Mortalitätsraten, siehe 4.2.2.2 in der ER Kohorte, wobei signifikant mehr offen-chirurgische Patienten präoperativ an einer COPD litten (29,3% OR vs. 23,1% ER, $p=0.046$, Genovese et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse in der ER bezüglich des akuten Nierenversagens (1,9%) und der Fasziotomien (3,2%) präsentiert auch Byrne et al. (Byrne et al. 2014). Auch bei uns zeigt die OR Kohorte mit vier Patienten gegenüber einem in der ER mehr Wundinfektionen. Dies kann neben der Altersstruktur der Patienten durch die größere Wundfläche aufgrund der Leistenfreilegung und der Verletzung der lokalen Lymphknotenpakete erklärt werden (Kuy et al. 2014). Leider fand in unserer Datenerhebung keine Aufzeichnung von postoperativem akutem Nierenversagen oder pulmonaler Insuffizienz statt, weswegen die Ergebnisse nicht verglichen werden können.

Allerdings widersprechen sich unsere Ergebnisse im Hinblick auf die durchgeführten Fasziotomien mit neun in der OR im Vergleich zu acht in der ER deutlich. Dies könnte durch die Zeit bis zur Reperfusion erklärt werden, die bei einer Lysetherapie im Vergleich zu einer offen-chirurgischen Intervention verlängert ist (Byrne et al. 2014). Berücksichtigt man noch die leichteren Ischämiestadien und die Zeitdauer der Ischämie bei ER Patienten, so könnte man sogar einen Vorteil der OR Intervention bezüglich der Fasziotomien in unserer Studie postulieren.

Weiterhin bestehende Gefäßverschlüsse konnten bei 12 (17,6%) offen-chirurgischen Patienten und acht (14,3%) endovaskulären Patienten in unserer Datenanalyse nachgewiesen werden. Somit fällt die technische Misserfolgsrate zu Ungunsten der chirurgischen Therapie aus. Bei Taha et al. (OR 12% vs. 20% ER, $p=0.02$) sowie beim STILE Trial (ER 28%) haben die offen-chirurgischen Verfahren eine höhere technische Erfolgsrate (Taha et al. 2015). In den retrospektiven Arbeiten von Byrne et al. (16,2% ER, CTD 78,3% vs. PMT 90,1%) und Genovese et al. (12,1% OR vs. 22,4% ER, $p=0.046$) zeigen sich ähnliche technische Misserfolgsraten (Byrne et al. 2014, Genovese et al. 2016). Ein interessanter Aspekt im Rahmen der technischen Erfolgsrate der Therapie wirft Taha

et al. auf. Wenn die ALI von einem verschlossenen Bypass, Stent oder peripherem Aneurysma (Bypass 95% OR vs. 75% ER, p 0.001; Stent 100% OR vs. 82% ER, p 0.04; Aneurysma 87% OR vs. 33% ER, p 0.031) verursacht wurde, dann konnte ein signifikanter Vorteil für die OR Gruppe nachgewiesen werden (Taha et al. 2015). Die verschiedenen Ausgangsgefäße können als eine mögliche Erklärung für den aufgezeigten Unterschied betrachtet werden.

4.2.2.4 Zeit bis zur Reintervention

In der Regressionanalyse ermittelten wir den Zeitpunkt von der Primärintervention bis zur ersten endovaskulären oder offen-chirurgischen Reintervention. Dort konnte man feststellen, dass es im Durchschnitt in der OR Gruppe 227 Tage und in der ER Gruppe 113 Tage dauerte. Somit benötigen in unserer Datenanalyse primär endovaskulär behandelte Patienten signifikant (p 0.028) schneller eine Re-Intervention. Leider findet sich in den RCTs keine vergleichbaren Daten. Es wird lediglich aufgeführt, dass Patienten nach einer Thrombolyse signifikant weniger chirurgische Interventionen benötigten (STILE 1994, Ouriel 1996, Ouriel 1998a, Berridge et al. 2013). Wobei eine willkürliche Abstufung des Schweregrads der Reintervention erfolgte (Berridge et al. 2013). Diese variierten nach medikamentöser Thrombolyse inklusiver endovaskulärer Behandlung über Endarteriektomie, Bypassrevision und Amputationen. Nach Berridge et al. ist die Platzierung der Thrombolyse in dieser Schweregradabstufung fraglich (Berridge et al. 2013). Weiterhin muss nochmals verdeutlicht werden, dass es keinen signifikanten Unterschied in den RCTs und in unserer Analyse bezüglich des 1-Jahres-Beinerhaltes gab (Berridge et al. 2013). In der Metanalyse wird auch deutlich, dass weiterbestehende Ischämien nach einem Jahr in nativen Gefäßen und Bypassen signifikant häufiger bei ER behandelten Patienten vorkommen. (STILE 1994, Berridge et al. 2013) Obwohl diese Aussage aufgrund der o.g. Limitationen des STILE Trials nur eine begrenzte Aussage hat, passt es zu der Annahme, dass primär ER behandelte Patienten früher eine Re-Intervention benötigen.

Der sekundäre Endpunkt unserer Studie Zeit bis zur Reintervention entspricht am ehesten in der retrospektiven Analyse von Taha et al. der Rückkehr in den Operationssaal für eine Revision innerhalb von 30 Tagen. Re-Interventionen nach den ersten 30 Tagen wurden nicht erfasst (Taha et al. 2015). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der OR Therapie (25% OR vs. 1,3% ER, p<0.001, Taha et al. 2015). Genovese et al. und Byrne et al. geben keinerlei vergleichbare Daten an (Genovese et al. 2016, Byrne et al. 2014). Eine weitere Metaanalyse von Enezate et al. konnte keinen Unterschied im Wiederauftreten der Ischämie zwischen OR und ER innerhalb eines Jahres aufzeigen (p 0.56, Enezate et al. 2017), wobei der Einschluss der Daten zur Analyse von vier Studien neben des STILE Trials kritisch hinterfragt werden muss.

Beispielsweise weist Nillson et al. kein 1-Jahres Follow Up auf (Enezate et al. 2017, Nillson 1992). Die aktuelle retrospektive Studie von Kronlage et al., die Lyse, PMT und deren Kombination miteinander vergleicht, präsentiert eine sekundäre Offenheitsrate von 63% in der Lysegruppe vs. 85% in der Rotarex® Gruppe und somit einen signifikanten geringeren Bedarf an Reinterventionen durch das Rotarex®-System ($p < 0.05$, Kronlage et al. 2017). Letztendlich kann der Unterschied in der endovaskulären Gruppe durch die Ätiologie und das zugrundeliegende Gefäß erklärt werden. Eine thrombosierte Engstelle kann von einer Thrombolyse kurzzeitig profitieren; die Ursache behebt die Thrombolyse aber nicht. Dafür ist eine anschließende Stentimplantation notwendig.

4.3 Methodenkritik

Die allgemein bekannte begrenzte Aussagekraft retrospektiver Arbeiten ist bekannt. Insbesondere kann ein etwaiger Datenverlust bzw. eine inkomplette Datenerhebung aufgrund von fehlenden Informationen mit anschließendem Studienausschluss Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. In unserer Analyse mussten sieben (5,3%) Patienten, die Einschlusskriterien erfüllten, aufgrund fehlender Verlaufsdaten nachträglich ausgeschlossen werden. Eine Minimierung der inkompletten Daten wurde durch akquirieren verschiedener Quellen wie Operationsberichten, Lyseprotokollen, Arztbriefen, Krankheitsverläufen und Follow-Up versucht.

Kritisch zu bewerten ist auch die limitierte Anzahl an Patienten mit einer ALI, die in einem Zeitraum von zwei Jahren an dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH am Standort Marburg behandelt wurden. Taha et al., Byrne et al., Genovese et al. und Kronlage et al. schlossen Patienten in einem Zeitraum von 2005 – 2011, teilweise sogar 2015 ein (Byrne et al. 2014, Taha et al. 2015, Genovese et al. 2016, Kronlage et al. 2017). Dadurch erhöht sich signifikant die Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Wir entschlossen uns nur für einen Zeitraum von zwei Jahren, damit die Interventionen sowohl endovaskulär als auch offen-chirurgisch kontinuierlich vom gleichen ärztlichen Personal durchgeführt werden konnten.

Kritisch anzumerken an unserer Studie sowie der von Taha et al., Byrne et al., Genovese et al. und Kronlage et al. ist, dass die Ergebnisse nur an einem Single Center erzielt wurden. Und damit nicht verallgemeinert werden können (Taha et al. 2015, Byrn et al. 2014, Genovese et al. 2016, Kronlage et al. 2016).

Zudem erfolgte die Datenerhebung nicht aus einer standardisierten Datenbank, die den postoperativen Verlauf und Follow-Up Parameter beinhaltet. Die Datenerhebung wurde

objektiv anhand der digitalen und der archivierten Krankenakte sowie im Rahmen der regulären Patientenversorgung durchgeführt. Trotzdem ist ein etwaiger Observer Bias nicht auszuschließen.

Die Erfassung der Risikofaktoren erfolgte durch die Diagnose in den Arztbriefen. Dabei muss einschränkend beachtet werden, dass auch inkomplette Diagnoselisten bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen können. Ausgleichend führten wir für die Patientenunterschiede eine multivariate Analyse in Bezug auf die Primärintervention und der Zeit bis zur Reintervention durch, um Unterschiede nachzuweisen.

Einschränkend konnte die Ätiologie der ALI und die Art des verschlossenen Gefäßes in der Datenerhebung wegen fehlender Daten nicht durchgeführt werden. O. g. Studien haben dies berücksichtigt (Byrne et al. 2014, Taha et al. 2015, Genovese et al. 2016, Kronlage et al. 2016). Somit kann kein Rückschluss erfolgen, welche endovaskuläre oder offen-chirurgische Therapiemaßnahme sich für thrombotische-, embolische-, Bypass- oder Stentverschlüsse eignet.

Es konnte keine klinische Einteilung in die Rutherford Klassifikation (siehe 1.1.4) erfolgen, da diese meistens nicht in den archivierten und digitalen Krankenakten aufgeführt waren und eine retrospektive Einteilung praktisch unmöglich war. Somit konnten keine Rückschlüsse zwischen der Primärintervention und der Rutherford-Klassifikation erfolgen.

Ein weiteres Problem bei der Datenerhebung stellten die nicht standardisierten Follow-Up Protokolle und Zeitpunkte dar. Für weitere Untersuchungen müssten standardisierte Parameter wie ABI, Re-Interventionen, Medikamenteneinnahme, Aktivitätsniveau und Lebensqualität-Scores an bestimmten Zeitpunkten nach Primärintervention erhoben werden, um eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien herzustellen.

Die exakte Vergleichbarkeit der vorliegenden Arbeit mit anderen Studien ist daher nur bedingt möglich. Ursachen hierfür sind neben der Verwendung verschiedener revaskularisierender Therapiemaßnahmen, variierende Untersuchungszeiträume und nicht zuletzt ein inhomogenes Patientenkollektiv (Berridge et al. 2013, Enezate et al. 2017) mit differierenden Interventionsindikationen in verschiedenen Ischämiestadien.

4.4 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend kann man festhalten, dass kein Unterschied des primären Outcomes 1-Jahres-Beinerhalt zwischen endovaskulären und offen-chirurgischen Therapiemaßnahmen

besteht. Dies fügt sich ins Bild der aktuellen Studienlage ein. Der geringeren offen-chirurgische Minor- und Majoramputationsrate steht eine signifikant niedrigere 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalitätsrate der endovaskulären Therapie gegenüber. In der ER Regressionsanalysegruppe musste dagegen bezogen auf die femorale und popliteale Interventionshöhe in einem kürzeren Zeitintervall signifikant häufiger eine Re-Intervention erfolgen. Bei Patienten, die endovaskulär versorgt wurden, ist die übergeordnete Komplikationsrate höher. Zudem können Blutungen und periphere Embolien eher der endovaskulären Interventionsgruppe, Wundinfektionen eher der offen-chirurgischen Therapie und Kompartmentsyndrome beiden Gruppen als Komplikationen zugerechnet werden.

Die Ergebnisse und andere Studien haben gezeigt, dass es nicht um eine klare Trennung in endovaskuläre oder offen-chirurgische Therapieverfahren geht, sondern Patienten können sowohl von endovaskulären als auch offen-chirurgischen Verfahren und deren Kombination, sogenannte Hybridverfahren, profitieren (Vemulapalli et al. 2015). Somit sollte die Entscheidung zwischen einer endovaskulären oder offen-chirurgischen Therapie nicht nur auf der Ätiologie, dem Ischämiestadium oder der Höhe des Verschlusses basieren, sondern individualisiert auch in Bezug zu den Komorbiditäten des Patienten getroffen werden (Taha et al. 2015).

Es besteht weiterhin ein Bedarf an randomisierten kontrollierten Studien, die die neuen endovaskulären Therapien mit oder ohne Kombination einer medikamentösen Thrombolyse mit den offen-chirurgischen Verfahren vergleichen (Berridge et al. 2013, Enezate et al. 2017). Die retrospektiven Untersuchungen von Byrne et al. und Kronlage et al. sind diesbezüglich ein wichtiger Schritt (Byrne et al. 2014, Kronlage et al. 2017).

Zusätzlich zeigt die Cochrane Metaanalyse auf, dass wir immer noch nicht die genauen Behandlungskriterien für einen Beginn einer Thrombolysetherapie kennen: der Cut-off, der mit 14 Tagen durch das abgebrochene STILE Trial definiert wurde, bleibt offen. Ob der Cut-off bei sieben, 14 oder sogar 30 Tagen gewählt werden sollte, muss in weiteren Studien untersucht werden (Berridge et al. 2013). Neuere Ergebnisse von Kronlage et al. weisen darauf hin, dass die Erstvorstellung des Patienten von <14 oder 14-30 Tagen keinen Einfluss auf die Offenheitsrate oder die amputationsfreie Überlebenszeit hat (Kronlage et al. 2017).

Ebenso fehlen Studienergebnisse in der Behandlung der akuten Beinischämie, die Faktoren wie Lebensqualität und die Optimierung der postoperativen medikamentösen und rehabilitativen Maßnahmen mit einbeziehen (Berridge et al. 2013).

Schließlich bleibt festzuhalten, dass die behandelten Patienten nicht durch die Operation oder die Intervention sterben, sondern an ihren Komorbiditäten. Nach einem Jahr sind mehr als die

Hälfte der offen-chirurgisch behandelten Patienten verstorben. Es muss diskutiert werden, ob bei diesen multimorbiden Patienten eine umfangreichere Diagnostik und Therapie erforderlich ist. Vor allem eine längerfristige Nachbeobachtung mit Anbindung an gefäßchirurgische Zentren könnte die Versorgung der Patienten verbessern. Dies könnte beispielsweise durch ein zentrales pAVK- und ALI-Register gewährleistet werden. Von zentraler Bedeutung sind die präventiven Maßnahmen und die Therapie der zugrundeliegenden Krankheiten. Deshalb sind weitere Studien notwendig und deren Ergebnisse können zur Klärung noch ausstehender Fragen beitragen und zur weiteren Verbesserung in der Behandlung von Patienten mit akuter Beinischämie führen.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: Endovaskuläre (ER) und offen-chirurgische (OR) Therapien sind derzeitige Optionen in der Behandlung der akuten Beinischämie (ALI). Trotz diverser randomisierter kontrollierter Studien, die diese zwei Optionen miteinander verglichen, gibt es gegenwärtig keinen Therapieansatz, der für die Primärtherapie universal empfohlen wird. Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich gegenwärtiger endovaskulärer und offen-chirurgischer Behandlungsoptionen, um die Therapie der ALI optimieren zu können.

Methodik: In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von 2012 bis 2013 wegen einer ALI endovaskulär oder offen-chirurgisch im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH am Standort Marburg behandelt wurden. Dabei stellte der 1-Jahres-Beinerhalt den primären Endpunkt dar. Die sekundären Endpunkte der Studie waren die Mortalitäts-, Komplikations-, Gesamtamputations-, Reinterventionsraten und Zeit bis zur Reintervention. Statistisch wurden uni- und multivariate Analysen inklusive einer Cox-Regressionsanalyse für die popliteale und femorale Verschlusshöhe durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 124 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen. Davon wurden 56 endovaskulär und 68 offen-chirurgisch behandelt. Die offen-chirurgisch behandelten Patienten waren signifikant älter (ER 67,9 vs. 75,2 Jahre, $p < 0,01$). Der 1-Jahres-Beinerhalt unterschied sich zwischen der ER-Gruppe mit 58,9% vs. 45,6% in der OR nicht signifikant ($p = 0,139$). Die 30-Tages-Mortalitätsrate betrug 27,9% (OR) vs. 10,7% (ER) ($p = 0,0173$), die 1-Jahres-Mortalitätsrate lag bei 51,5% (OR) vs. 16,1% (ER) ($p < 0,001$) und die Gesamtmortalität war 52,9% (OR) vs. 19,6% (ER) ($p < 0,001$). Die Gesamtamputationsrate (Major- und Minoramputationen) betrug 14,7% (OR) vs. 41,1% (ER) ($p = 0,01$). In der Cox-Regressionsanalyse zeigten sich für popliteale und femorale Verschlüsse keine Unterschiede im 1-Jahres-Beinerhalt (45,7% OR vs. 56,7% ER, $p = 0,412$). Durchschnittlich wurden bei offen-chirurgisch behandelten Patienten 4,00 ($\pm 3,44$ SD) vs. 4,67 ER ($\pm 3,02$ SD) ($p = 0,458$) Reinterventionen durchgeführt. Die Zeit bis zur Reintervention lag in der OR Gruppe bei $226,91 \pm 306,35$ d vs. $114,29 \pm 242,66$ d ($p = 0,028$) in der ER-Gruppe.

Folgerung: Es besteht kein signifikanter Unterschied im 1-Jahres-Beinerhalt zwischen endovaskulären und offen-chirurgischen Therapiemaßnahmen. Die Mortalitätsraten sind in der OR-Gruppe signifikant höher. Mehr als 50% der OR therapierten Patienten sind nach einem Jahr verstorben. Demgegenüber stehen signifikant höhere Gesamtamputationsraten (Minor- und Majoramputationen) in der ER-Gruppe. Zudem zeigt die Regressionsanalyse, dass endovaskulär therapierte Patienten in einem signifikant kürzeren Zeitabstand eine Reintervention benötigen.

Die endovaskulären und offen-chirurgischen Verfahren sind effektive Methoden, um die Extremität zu erhalten. Dennoch gibt es eine hohe Gesamtmortalitätsrate, die durch die Altersstruktur und die Multimorbidität erklärt werden kann. Somit sind für die zukünftige ALI Therapie präventive Maßnahmen und eine standardisierte längerfristige Nachbeobachtung beispielsweise durch eine zentrale Patientendatenbank zu fordern.

Summary

Objectives: In acute limb ischemia (ALI) endovascular (ER) and open surgical (OR) procedures are present options for the treatment. There currently is a small number of randomized controlled studies (RCT) which compare the ER and the OR approach. However, a universal recommendation for a first-choice treatment is still missing. Our objective was to analyse recent ER and OR approaches to improve the treatment of ALI.

Methods: In a retrospective study, we analysed the data of all patients who were treated for ALI at the university hospital Gießen and Marburg GmbH in Marburg between 2012 and 2013. The primary endpoint was the 1-year limb salvation. Secondary outcomes included 30-days, 1-year and overall mortality, adverse events, reintervention rate and time to reintervention in the ER and OR group. We performed a uni- and multivariate Analysis of the data including a Cox-regression model analysis of the femoral and popliteal subgroups.

Results: In our retrospective study included overall 124 patients. 56 were treated endovascularly and 58 received open surgical treatment. The OR group was significantly older (ER 67.9 vs. 75.2 years, $p < 0.01$). The 1-year limb salvation was 58.9% (ER) vs. 45.6% (OR) ($p = 0,139$). The 30-days mortality was 27.9% (OR) vs. 10.7% (ER) ($p = 0.0173$), the 1-year mortality was 51.5% (OR) vs. 16.1% (ER) ($p < 0,001$) and the overall mortality was 52.9% (OR) vs. 19.6% (ER) ($p < 0.001$). The overall amputation rate was 14.7% (OR) vs. 41.1%(ER) ($p = 0,01$). The Cox-regression data did not show any significant difference in the one-year limb salvation between the ER and OR approach (45.7% OR vs. 56.7% ER, $p = 0,412$). The median number of reinterventions performed in the OR was 4.00 ($\pm 3.44SD$) vs. 4.67 in the ER ($\pm 3.02SD$) ($p = 0,458$). The median time to reintervention was significantly shorter in the ER $114.29 \pm 242.66d$ compared to. $226.91 \pm 306.35d$ vs. in the OR ($p = 0.028$).

Conclusion: Our data analysis has shown that there is no difference in 1-year limb salvation between the endovascular or open surgical approach regarding the treatment of ALI. However, mortality is significantly higher in OR revascularisation. More than 50% of the patients had died after a period of one year. In contrast, a higher overall amputation rate (major and minor amputation) was found among ER treated patients. Additionally, the regression model has shown that the interval for reintervention is significantly shorter in ER. Endovascular and open surgical treatment are effective revascularization options to save the threatened limb. Nevertheless, high overall mortality may be explained due to age structure and multimorbidity. Consequently, future research and treatment should focus on preventive measures and standardized long-term follow-up in a centralized registry.

6. Literaturverzeichnis

- Abbott, W. „Arterial embolism: a 44 year perspective“. *The American Journal of Surgery* 143, Nr. 4 (1982): S.460–464. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(82\)90196-9](https://doi.org/10.1016/0002-9610(82)90196-9).
- Aboyans, V., M. Björck, M. Brodmann, J. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, A. R. Naylor u. a. „Questions and Answers on Diagnosis and Management of Patients with Peripheral Arterial Diseases: A Companion Document of the 2017 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)“. *European Heart Journal* 39, Nr. 9 (1. März 2018): S.51 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx499>.
- Acar, R. D., M. Sahin und C. Kirma. „One of the Most Urgent Vascular Circumstances: Acute Limb Ischemia“. *SAGE Open Medicine* 1 (2013): 2050312113516110. <https://doi.org/10.1177/2050312113516110>.
- Alfke, H., J. Geks, und H.-J. Wagner. „Radiologische Diagnostik und Therapie bei akuter Extremitätenischämie“. *Der Chirurg* 74, Nr. 12 (1. Dezember 2003): S.1110–1117. <https://doi.org/10.1007/s00104-003-0759-7>.
- Alonso-Coello, P., S. Bellmunt, C. McGorrian, S. S. Anand, R. Guzman, M. H. Criqui, E. A. Akl, u. a. „Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines“. *Chest* 141, Nr. 2 Suppl (Februar 2012): S.e669S–e690S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2307>.
- Andaz S., D.A. Shields, J.H. Scurr, und P.D. Coleridge Smith. „Thrombolysis in Acute Lower Limb Ischaemia“. *European Journal of Vascular Surgery* 7, Nr. 6 (November 1993): S.595–603. [https://doi.org/10.1016/S0950-821X\(05\)80702-9](https://doi.org/10.1016/S0950-821X(05)80702-9).
- Ansel, G. M., C. F. Botti und M. J. Silver. „Treatment of Acute Limb Ischemia with a Percutaneous Mechanical Thrombectomy-Based Endovascular Approach: 5-Year Limb Salvage and Survival Results from a Single Center Series“. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 72, Nr. 3 (1. September 2008): S325–330. <https://doi.org/10.1002/ccd.21641>.
- Axelrod, D. A. und T. W. Wakefield. „Future Directions in Antithrombotic Therapy: Emphasis on Venous Thromboembolism“. *Journal of the American College of Surgeons* 192, Nr. 5 (Mai 2001): S.641–651.
- Balzer, K und G. Rümenapf „Leitlinie S1 zur Diagnostik und Therapie von Stenosen und Verschlüssen der Arteria femoralis communis, superficialis und profunda femoris“. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie* (August 2008): S.1-17.

- Baril, D. T., K. Ghosh und A. B. Rosen. „Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Acute Lower Extremity Ischemia in the United States Medicare Population “. *Journal of Vascular Surgery* 60, Nr. 3 (September 2014): S.669–677. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.244>.
- Baril, D. T., V. I. Patel, D. R. Judelson, P. P. Goodney, J. T. McPhee, N. D. Hevelone, J. L. Cronenwett und A. Schanzer. „Outcomes of Lower Extremity Bypass Performed for Acute Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 58, Nr. 4 (Oktober 2013): S.949–56. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.036>.
- Berg, J. C. van den. „Thrombolysis for Acute Arterial Occlusion“. *Journal of Vascular Surgery* 52, Nr. 2 (August 2010): S.512–515. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.01.080>.
- Berridge, D. C., D. O. Kessel und I. Robertson. „Surgery versus Thrombolysis for Initial Management of Acute Limb Ischaemia“. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, herausgegeben von The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2013. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002784.pub2>.
- Berridge, D. C., D. Kessel, und I. Robertson. „Surgery versus Thrombolysis for Acute Limb Ischaemia: Initial Management“. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Nr. 3 (2002): CD002784. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002784>.
- Byrne, R.M., A. G. Taha, E. Avgerinos, L. K. Marone, M. S. Makaroun und R. A. Chaer. „Contemporary Outcomes of Endovascular Interventions for Acute Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 59, Nr. 4 (April 2014): S.988–995. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.054>.
- Cannon, C. P., C. H. McCabe, C. M. Gibson, M. Ghali, R. F. Sequeira, G. R. McKendall, J. Breed, u. a. „TNK-Tissue Plasminogen Activator in Acute Myocardial Infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A Dose-Ranging Trial“. *Circulation* 95, Nr. 2 (Januar 1997): S.351–356.
- Cardon, A., S. Aillet, P. Jarno, K. Bensalah, J. Le Du, A. Idrissi, und Y. Kerdiles. „Endarteriektomy of the femoral tripod: long-term results and analysis of failure factors“. *Annales De Chirurgie* 126, Nr. 8 (Oktober 2001): S.777–782.
- Chatterjee, S., R. Bashir, V. Lakhter, B. O’Murchu, B. O’Neill und Vi. Aggarwal. „Case of Percutaneous Extracorporeal Femoro-Femoral Bypass for Acute Limb Ischemia From large Bore Access“. *JACC. Cardiovascular Interventions* 10, Nr. 12 (Juni 2017): S.e109–110. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.027>.

- Clagett, G. P., M. Sobel, M. R. Jackson, G. YH Lip, M. Tangelder und R. Verhaeghe. „Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy“. *CHEST Journal* 126, Nr. 3 (September 2004): S.609S–626S. [10.1378/chest.126.3_suppl.609S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.609S)
- Conte, M. S. „Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (Hoped for) Dawn of Evidence-Based Treatment for Advanced Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 51, Nr. 5 (Mai 2010): S.69S–675S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.02.001>.
- Conte, M. S. „Understanding Objective Performance Goals for Critical Limb Ischemia Trials“. *Seminars in Vascular Surgery* 23, Nr. 3 (September 2010): S.129–137. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2010.06.001>.
- Creager, M. A., J. A. Kaufman und M. S. Conte. „Acute limb ischemia“. *New England Journal of Medicine* 366, Nr. 23 (Juni 2012): S.2198–2206. [10.1056/NEJMcp1006054](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1006054).
- Criqui, M. H. und V. Aboyans. „Epidemiology of Peripheral Artery Disease“. *Circulation Research* 116, Nr. 9 (April 2015): S. 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>.
- Criqui, M. H., J. O. Denenberg, R. D. Langer, und A. Fronck. „The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease: Importance of Identifying the Population at Risk“. *Vascular Medicine (London, England)* 2, Nr. 3 (1997): S.221–226. <https://doi.org/10.1177/1358863X9700200310>.
- Dake, M. D., G. M. Ansel, M. R. Jaff, T. Ohki, R. R. Saxon, H. B. Smouse, S. A. Snyder, u. a. „Sustained Safety and Effectiveness of Paclitaxel-Eluting Stents for Femoropopliteal Lesions: 2-Year Follow-up from the Zilver PTX Randomized and Single-Arm Clinical Studies“. *Journal of the American College of Cardiology* 61, Nr. 24 (Juni 2013): S.2417–2427. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.034>.
- Denzel, C., und W. Lang. „Critical limb ischemia“. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der Operativen Medizin* 79, Nr. 5 (Mai 2008): S.495-506. <https://doi.org/10.1007/s00104-008-1530-x>.
- Dohmen, A., S. Eder, W. Euringer, T. Zeller und F. Beyersdorf. „Chronic Critical Limb Ischemia“. *Deutsches Arzteblatt International* 109, Nr. 6 (Februar 2012): S.95–101. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0095>.
- Donato, Gi. de, F. Setacci, P. Sirignano, G. Galzerano, R. Massaroni und C. Setacci. „The Combination of Surgical Embolectomy and Endovascular Techniques May Improve Outcomes of Patients with Acute Lower Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 59, Nr. 3 (März 2014): S.729–736. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.09.016>.

- Dos Santos, J. C. „Leriche Memorial Lecture. From Embolectomy to Endarterectomy or the Fall of a Myth“. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 17, Nr. 2 (April 1976): S.113–28.
- Duran, M., A. Oberhuber, H. Schelzig, und F. Simon. „Aktueller Forschungsstand zur akuten Extremitätenischämie“. *Gefässchirurgie* 21, Nr. 2 (März 2016): S.83–90.
<https://doi.org/10.1007/s00772-016-0124-z>.
- Duval, S., H. H. Keo, N. C. Oldenburg, I. Baumgartner, M. R. Jaff, J. M. Peacock, A. S. Tretinyak, T. D. Henry, R. V. Luepker und A. T. Hirsch. „The Impact of Prolonged Lower Limb Ischemia on Amputation, Mortality, and Functional Status: The FRIENDS Registry“. *American Heart Journal* 168, Nr. 4 (Oktober 2014): S577–587.
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.013>.
- Earnshaw, J. J., B. Whitman und C. Foy. „National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): Clinical Factors Associated with Early Outcome“. *Journal of Vascular Surgery* 39, Nr. 5 (Mai 2004): S.1018–1025. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.01.019>.
- Eckstein, H.-H., E. Knipfer, M. Trenner, A. Kühnl, und H. Söllner. „Epidemiologie und Behandlung der PAVK und der akuten Extremitätenischämie in deutschen Krankenhäusern von 2005 bis 2012“. *Gefässchirurgie* 19, Nr. 2 (März 2014): S.117–126.
<https://doi.org/10.1007/s00772-013-1267-9>.
- Eliason, J. L., R. M. Wainess, M. C. Proctor, J. B. Dimick, J. A. Cowan, G. R. Upchurch, J. C. Stanley und P. K. Henke. „A National and Single Institutional Experience in the Contemporary Treatment of Acute Lower Extremity Ischemia“. *Transactions of the Meeting of the American Surgical Association* 121 (2003): S.76–84.
<https://doi.org/10.1097/01.sla.0000086663.49670.d1>.
- Enezate, T. H., J. Omran, E. Mahmud, M. Patel, M. S. Abu-Fadel, C. J. White und As. S. Al-Dadah. „Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials“. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 7, Nr. 3 (Juni 2017): S.264–271. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.03.03>.
- Eraso, L. H., E. Fukaya, E. R. Mohler, D. Xie, D. Sha, und J. S. Berger. „Peripheral Arterial Disease, Prevalence and Cumulative Risk Factor Profile Analysis“. *European Journal of Preventive Cardiology* 21, Nr. 6 (Juni 2014): S.704–711.
<https://doi.org/10.1177/2047487312452968>.
- Fogarty, T. „Historical Reflections on the Management of Acute Limb Ischemia“. *Seminars in Vascular Surgery* 22, Nr. 1 (März 2009): S.3–4.
<https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2008.12.002>.

- Fogarty, T. J., J. J. Cranley, R. J. Krause, E. S. Strasser, und C. D. Hafner. „A Method for Extraction of Arterial Emboli and Thrombi“. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 116 (Februar 1963): S.241–244.
- Fogarty, T. J., und J. J. Cranley. „Catheter technic for arterial embolectomy“. *Annals of surgery* 161, Nr. 3 (1965): S.325-330.
- Foster, J. H., J. W. Carter, W. H. Edwards und C. P. Graham Jr. „Arterial injuries secondary to the use of the Fogarty catheter.“ *Annals of surgery* 171, Nr. 6 (1970): S.971-978.
- Fowkes, F. G. R., E. Housley, E. H. H. Cawood, C. C. A. Macintyre, C. V. Ruckley, und R. J. Prescott. „Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population“. *International journal of epidemiology* 20, Nr. 2 (1991): S.384–392.
- Fukuda, I., M. Chiyoya, S. Taniguchi und W. Fukuda. „Acute Limb Ischemia: Contemporary Approach“. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 63, Nr. 10 (Oktober 2015): S.540–548. <https://doi.org/10.1007/s11748-015-0574-3>.
- Genovese, E. A., R. A. Chaer, A. G. Taha, L. K. Marone, E. Avgerinos, M. S. Makaroun, und D. T. Baril. „Risk Factors for Long-Term Mortality and Amputation after Open and Endovascular Treatment of Acute Limb Ischemia“. *Annals of Vascular Surgery* 30 (Januar 2016): S.82–92. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.10.004>.
- Gerhard-Herman M., H. L. Gornik, C. Barrett, N. R. Barshes, M. A. Corriere, D. E. Drachman, u. a. „2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary“. *Vascular Medicine (London, England)* 22, Nr. 3 (Juni 2017): S.31-34. <https://doi.org/10.1177/1358863X17701592>.
- Giannini, D., und A. Balbarini. „Thrombolytic Therapy in Peripheral Arterial Disease“. *Current Drug Targets. Cardiovascular & Haematological Disorders* 4, Nr. 3 (September 2004): S.249–258.
- Gibler, WB. „An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. The GUSTO Investigators“. *The New England Journal of Medicine* 329, Nr. 10 (September 1993): S.673–682. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>.
- Gossage, J. A., T. Ali, J. Chambers, und K. G. Burnand. „Peripheral Arterial Embolism: Prevalence, Outcome, and the Role of Echocardiography in Management“. *Vascular and Endovascular Surgery* 40, Nr. 4 (September 2006): S.280–286. <https://doi.org/10.1177/1538574406291820>.
- Green, R. M., DeWeese J. A., und Rob C. G. „Arterial Embolectomy before and after the Fogarty Catheter“. *Surgery* 77, Nr. 1 (Januar 1975): S.24–33.

- Ha, J. W. „Aortic Saddle Embolism“. *Clinically Cardiology* 22, Nr. 3 (1999): S.229–230. <https://doi.org/10.1002/clc.4960220314>.
- Halter, G., Orend K.-H., und Sunder-Plassmann L. „Die akute Extremitätenischämie“. *Der Chirurg* 74, Nr. 12 (Dezember 2003): S.1118–1127. <https://doi.org/10.1007/s00104-003-0723-6>.
- Heeringa, J., Deirdre A. M., van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Ch Stricker, T. Stijnen, G. Y. H. Lip und J. C. M. Witteman. „Prevalence, Incidence and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study“. *European Heart Journal* 27, Nr. 8 (April 2006): S.949–953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>.
- Heider, P., M. Hofmann, P. C. Maurer, und S. von Sömmogy. „Semi-Closed Femoropopliteal Thromboendarterectomy: A Prospective Study“. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 18, Nr. 1 (Juli 1999): S.43–47. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0853>.
- Heller, S., J. Lubanda, P. Varejka, M. Chochola, P. Prochazka, D. Rucka, S. Kuchynkova, J. Horakova und A. Linhart. „Percutaneous Mechanical Thrombectomy Using Rotarex® S Device in Acute Limb Ischemia in Infrainguinal Occlusions“. *BioMed Research International* 2017 (2017): S.1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/2362769>.
- Henke, P. K. „Contemporary Management of Acute Limb Ischemia: Factors Associated with Amputation and In-Hospital Mortality“. *Seminars in Vascular Surgery* 22, Nr. 1 (März 2009): S.34–40. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.01.002>.
- Hennig, G. „Der akute periphere Arterienverschluss“. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie* (August 2008): S.1-13.
- Hiatt, W. R., S. Hoag, und R. F. Hamman. „Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. The San Luis Valley Diabetes Study“. *Circulation* 91, Nr. 5 (März 1995): S.1472–79.
- Hirsch, A. T., T. W. Rooke, S. Misra, A. N. Sidawy, J. A. Beckman, L. K. Findeiss, u. a. „2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients with Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With“. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 79, Nr. 4 (März 2012): S.501–511. <https://doi.org/10.1002/ccd.23373>.
- Hirsch, A. T. „ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic)“. *Circulation* 113, Nr. 11 (21. März 2006): e463–533. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>.

- Hoch, J. R., M. J. Tullis, C. W. Acher, D. M. Heisey, A. B. Crummy, J. C. McDermott, M. Wojtowycz, I. A. Sproat, und W. D. Turnipseed. „Thrombolysis versus Surgery as the Initial Management for Native Artery Occlusion: Efficacy, Safety, and Cost“. *Surgery* 116, Nr. 4 (Oktober 1994): S.649.
- Hooi, J. D., H. E. Stoffers, A. D. Kester, P. E. Rinkens, V. Kaiser, J. W. van Ree, und J. A. Knottnerus. „Risk Factors and Cardiovascular Diseases Associated with Asymptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease. The Limburg PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease“. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 16, Nr. 3 (September 1998): S.177–182. <http://dx.doi.org/10.1080/028134398750003142>.
- Howard, D. P.J., A. Banerjee, J. F. Fairhead, Li. Hands, L. E. Silver und P. M. Rothwell. „A Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome and Prognosis of Ischaemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention“. *Circulation* 132, Nr. 19 (September 2015): S. 1805-1815. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016424>.
- Jaffery, Z., S. N. Thornton und C. J. White. „Acute Limb Ischemia“. *The American Journal of the Medical Sciences* 342, Nr. 3 (September 2011): S.226–234. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31820ef345>.
- Johner, F., C. Thalhammer, V. Jacomella, M. Husmann und Be. Amann-Vesti. „Differences in Cardiovascular Risk Factors between Patients with Acute Limb Ischemia and Intermittent Claudication“. *Angiology* 65, Nr. 6 (Juli 2014): S.497–500. <https://doi.org/10.1177/0003319713487428>.
- Joosten, M. M., J. K. Pai, M. L. Bertoia, E. B. Rimm, D. Spiegelman, M. A. Mittleman und K. J. Mukamal. „Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men“. *JAMA* 308, Nr. 16 (Oktober 2012): S.1660–1667. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.13415>.
- Kalinowski, M. und H. Wagner. „Adjunctive Techniques in Percutaneous Mechanical Thrombectomy“. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 6, Nr. 1 (März 2003): S.6. <https://doi.org/10.1053/tvir.2003.36437>.
- Kasirajan, K., B. Gray, F. P. Beavers, D. G. Clair, R. Greenberg, E. Mascha, und K. Ouriel. „Rheolytic Thrombectomy in the Management of Acute and Subacute Limb-Threatening Ischemia“. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 12, Nr. 4 (April 2001): S.413.
- Kasirajan, K., Z. J. Haskal, und K. Ouriel. „The Use of Mechanical Thrombectomy Devices in the Management of Acute Peripheral Arterial Occlusive Disease“. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 12, Nr. 4 (April 2001): S.405.

- Kechagias, A.s, K. Ylönen und F. Biancari. „Long-Term Outcome after Isolated Endarterectomy of the Femoral Bifurcation“. *World Journal of Surgery* 32, Nr. 1 (Januar 2008): S.51. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9309-7>.
- Kempe, K., B. Starr, J. M. Stafford, A. Islam, A. Mooney, E. Lagergren, M. A. Corriere und M. S. Edwards. „Results of Surgical Management of Acute Thromboembolic Lower Extremity Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 60, Nr. 3 (September 2014): S.702. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.273>.
- Korn, P., N. M. Khilnani, J. C. Fellers, T. Y. Lee, P. A. Winchester, H. L. Bush, und K. C. Kent. „Thrombolysis for Native Arterial Occlusions of the Lower Extremities: Clinical Outcome and Cost“. *Journal of Vascular Surgery* 33, Nr. 6 (Juni 2001): S.1148.
- Kronlage, M., I. Printz, B. Vogel, E. Blessing, O. J. Müller, H. A. Katus und C Erbel. „A Comparative Study on Endovascular Treatment of (Sub)acute Critical Limb Ischemia: Mechanical Thrombectomy vs Thrombolysis“. *Drug Design, Development and Therapy* 11 (2017): S.1233–1241. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S131503>.
- Kunlin, J. „Long vein transplantation in treatment of ischemia caused by arteritis“. *Revue De Chirurgie* 70, Nr. 7–8 (August 1951): S.206–235.
- Kuy, S., A. Dua, S. Desai, A. Dua, B. Patel, N. Tondravi, G. R. Seabrook, u. a. „Surgical Site Infections after Lower Extremity Revascularization Procedures Involving Groin Incisions“. *Annals of Vascular Surgery* 28, Nr. 1 (Januar 2014): S.53. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.08.002>.
- Lacroix, P., V. Aboyans, I. Desormais, T. Kowalsky, J. Cambou, Joel Constans, A. Bura Rivière und COPART investigators. „Chronic Kidney Disease and the Short-Term Risk of Mortality and Amputation in Patients Hospitalized for Peripheral Artery Disease“. *Journal of Vascular Surgery* 58, Nr. 4 (Oktober 2013): S.966–71. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.04.007>.
- Lane, D. A., M. H. Eckman, M. C. Fang, E. M. Hylek, S. Schulman, A. S. Go, M. Hughes, u. a. „CHEST Supplement“. *Chest* 141, Nr. 2 (Februar 2012): S. e531S–e575S.
- Lawall, Huppert, Rümenapf. „S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit“, November 2015: S.104-133.
- Lichtman, J. H., Y. Wang, S. B. Jones, E. C. Leifheit-Limson, L. J. Shaw, V. Vaccarino, J. S. Rumsfeld, H. M. Krumholz und J. P. Curtis. „Age and Sex Differences in Inhospital Complication Rates and Mortality after Percutaneous Coronary Intervention Procedures: Evidence from the NCDR“. *American Heart Journal* 167, Nr. 3 (März 2014): S.376–383. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.11.001>.

- Liew, Y., J. R. Bartholomew, S. Demirjian, J. Michaels und M. J. Schreiber. „Combined Effect of Chronic Kidney Disease and Peripheral Arterial Disease on All-Cause Mortality in a High-Risk Population“. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 3, Nr. 4 (Juli 2008): S.1084–1089. <https://doi.org/10.2215/CJN.04411007>.
- Loo, B. van der, T. Kovacevic, El. Krieger, S. Banyai, M. Banyai, B. R. Amann-Vesti, D. Jagacic, V. Rousson, und R. Koppensteiner. „Blood Fluidity and Outcome after Femoropopliteal Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA): Role of Plasma Viscosity and Low Platelet Count in Predicting Restenosis“. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 32, Nr. 2 (2005): S.159.
- Malyar, N., T. Furstenberg, J. Wellmann, M. Meyborg, F. Luders, K. Gebauer, H. Bunzemeier, N. Roeder, und H. Reinecke. „Recent Trends in Morbidity and in-Hospital Outcomes of in-Patients with Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Population-Based Analysis“. *European Heart Journal* 34, Nr. 34 (September 2013): S.2706–2714. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh288>.
- Masuoka, S., T. Shimomura, T. Ando, und K. Goto. „Complications Associated with the Use of the Fogarty Balloon Catheter“. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 21, Nr. 1 (Februar 1980): S.67.
- McNamara, T. O., P. Dong, J. Chen, B. Quinn, A. Gomes, S. Goodwin, und K. Aban. „Bleeding Complications Associated with the Use of Rt-PA versus R-PA for Peripheral Arterial and Venous Thromboembolic Occlusions“. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 4, Nr. 2 (Juni 2001): S.92.
- Menke, J., L. Lüthje, A. Kastrup und J. Larsen. „Thromboembolism in Atrial Fibrillation“. *The American Journal of Cardiology* 105, Nr. 4 (15. Februar 2010): S502–510. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.018>.
- Mercer, K. G., und D. C. Berridge. „Saddle Embolus -the Need for intensive Investigation and Critical Evaluation“. *Vascular Surgery* 35, Nr. 1 (2001): S.63–65.
- Mewissen, M. W. „Catheter-Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis“. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 4, Nr. 2 (Juni 2001): S.111.
- Miller, S., M. W. Causey, D. Schachter, C. A. Andersen, und N. Singh. „A Case of Limb Ischemia Secondary to Paradoxical Embolism“. *Vascular and Endovascular Surgery* 44, Nr. 7 (Oktober 2010): S.604–608. <https://doi.org/10.1177/1538574410374656>.
- Mitchell, M. E., J. P. Carpenter, u.a. „Clinical features and diagnosis of acute limb ischemia“. Up to Date. Stand März 2018. Unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-limb-ischemia> (abgerufen am 04.03.2018)

- Müller-Hülsbeck, S., M. Kalinowski, M. Heller, und H. J. Wagner. „Rheolytic Hydrodynamic Thrombectomy for Percutaneous Treatment of Acutely Occluded Infra-Aortic Native Arteries and Bypass Grafts: Midterm Follow-up Results“. *Investigative Radiology* 35, Nr. 2 (Februar 2000): S.131.
- Murabito, J. M., J. C. Evans, K. Nieto, M. G. Larson, D. Levy und P. W. Wilson. „Prevalence and Clinical Correlates of Peripheral Arterial Disease in the Framingham Offspring Study“. *American Heart Journal* 143, Nr. 6 (Juni 2002): S.961–965.
- Murabito, J. M., R. B. D’Agostino, H. Silbershatz, und W. F. Wilson. „Intermittent Claudication. A Risk Profile from The Framingham Heart Study“. *Circulation* 96, Nr. 1 (Juli 1997): S.44.
- Natarajan, S., H. Glick, M. Criqui, D. Horowitz, S. R. Lipsitz, und B. Kinosian. „Cholesterol Measures to Identify and Treat Individuals at Risk for Coronary Heart Disease“. *American Journal of Preventive Medicine* 25, Nr. 1 (Juli 2003): S.50–57.
- Neufang, A. „Indikationen und Ergebnisse der Bypasschirurgie bei kritischer Extremitätenischämie (CLI)“. *Gefäßschirurgie* 20, Nr. 3 (Mai 2015): S.183–95. <https://doi.org/10.1007/s00772-015-0024-7>.
- Newman, A. B., D. S. Siscovick, T. A. Manolio, J. Polak, L. P. Fried, N. O. Borhani und S. K. Wolfson. „Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group“. *Circulation* 88, Nr. 3 (September 1993): S.837–845.
- Nguyen, B., R. L. Amdur, M. Abugideiri, R. Rahbar, R. F. Neville und A. N. Sidawy. „Postoperative Complications after Common Femoral Endarterectomy“. *Journal of Vascular Surgery* 61, Nr. 6 (Juni 2015): S.1489–1494. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.01.024>.
- Nguyen, L. L., M. S. Conte, M. T. Menard, E. C. Gravereaux, D. K. Chew, M. C. Donaldson, A. D. Whittemore, und M. Belkin. „Infrainguinal Vein Bypass Graft Revision: Factors Affecting Long-Term Outcome“. *Journal of Vascular Surgery* 40, Nr. 5 (November 2004): S.916–923. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.038>.
- Nishibe, T., K. Maruno, A. Iwahori, T. Fujiyoshi, S. Suzuki, S. Takahashi, H. Ogino und M. Nishibe. „The Role of Common Femoral Artery Endarterectomy in the Endovascular Era“. *Annals of Vascular Surgery* 29, Nr. 8 (November 2015): S.1501–1507. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.05.005>.
- Norgren, L., W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris, F. G., R. Fowkes, Tasc II Working Group und others. „Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)“. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 33, Nr. 1 (2007): S.1–75.

- O'Connell, J. Beth, und W. J. Quiñones-Baldrich. „Proper Evaluation and Management of Acute Embolic versus Thrombotic Limb Ischemia“. *Seminars in Vascular Surgery* 22, Nr. 1 (März 2009): S.10–16. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2008.12.004>.
- O'Hare, A. M., A. N. Sidawy, J. Feinglass, K. Magee Merine, J. Daley, S. Khuri, W. G. Henderson und K. L. Johansen. „Influence of Renal Insufficiency on Limb Loss and Mortality after Initial Lower Extremity Surgical Revascularization“. *Journal of Vascular Surgery* 39, Nr. 4 (April 2004): S.709. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.11.038>.
- O'Hare, A. M., D. V. Glidden, C. S. Fox und C. Hsu. „High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Persons with Renal Insufficiency: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000“. *Circulation* 109, Nr. 3 (27. Januar 2004): S.320. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000114519.75433.DD>.
- Ouriel, K. „Results of a Prospective Randomized Trial Evaluating Surgery Versus Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremity. The STILE Trial.“ *Ann Surgery* 220, Nr. 3 (September 1994): S.251–266.
- Ouriel, K. „A history of thrombolytic therapy“. *Journal of Endovascular Therapy* 11, Nr. Supplement II (2004): S.128-133.
- Ouriel, K. „Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery: Phase I Results. TOPAS Investigators“. *Journal of Vascular Surgery* 23, Nr. 1 (Januar 1996): S.64-75.
- Ouriel, K., C. K. Shortell, J. A. DeWeese, R. M. Green, C. W. Francis, M. V. Azodo, O. H. Gutierrez, J. V. Manzione, C. Cox, und V. J. Marder. „A Comparison of Thrombolytic Therapy with Operative Revascularization in the Initial Treatment of Acute Peripheral Arterial Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 19, Nr. 6 (Juni 1994): S.1021–1030.
- Ouriel, K., F. J. Veith, und A. A. Sasahara. „A Comparison of Recombinant Urokinase with Vascular Surgery as Initial Treatment for Acute Arterial Occlusion of the Legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators“. *The New England Journal of Medicine* 338, Nr. 16 (16. April 1998): S.1105–1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804163381603>.
- Ouriel, K., und F. J. Veith. „Acute lower limb ischemia: determinants of outcome“. *Surgery* 124, Nr. 2 (1998): S.336–342.
- Palfreyman, S. J., A. Booth, und J. A. Michaels. „A Systematic Review of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy for Lower-Limb Ischaemia“. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 19, Nr. 2 (Februar 2000): S.143–157. <https://doi.org/10.1053/ejvs.1999.0975>.

- Pasqualini, L., G. Schillaci, M. Pirro, G. Vaudo, D. Siepi, S. Innocente, G. Ciuffetti, und E. Mannarino. „Renal Dysfunction Predicts Long-Term Mortality in Patients with Lower Extremity Arterial Disease“. *Journal of Internal Medicine* 262, Nr. 6 (Dezember 2007): S.668. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01863.x>.
- Powell, J. T., R. J. Edwards, P. C. Worrell, P. J. Franks, R. M. Greenhalgh, und N. R. Poulter. „Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study“. *Atherosclerosis* 129, Nr. 1 (1997): S.41–48.
- Price, J. F., P. I. Mowbray, A. J. Lee, A. Rumley, G. DO Lowe, F. G. R. Fowkes und others. „Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease; Edinburgh Artery Study“. *European heart journal* 20, Nr. 5 (1999): S.344–353.
- Pulli, R., W. Dorigo, N. Troisi, A. Alessi Innocenti, G. Pratesi, L. Azas und C. Pratesi. „Surgical Management of Popliteal Artery Aneurysms: Which Factors Affect Outcomes?“ *Journal of Vascular Surgery* 43, Nr. 3 (März 2006): S.481. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.11.048>.
- Rajagopalan, S., S. Dellegrottaglie, A. L. Furniss, B. W. Gillespie, S. Satayathum, N. Lameire, A. Saito u. a. „Peripheral Arterial Disease in Patients with End-Stage Renal Disease: Observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)“. *Circulation* 114, Nr. 18 (31. Oktober 2006): S.1914–1922. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607390>.
- Ridker, P. M., M. J. Stampfer, und N. Rifai. „Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis: A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease“. *JAMA* 285, Nr. 19 (16. Mai 2001): S.2481.
- Rogers, J. H. und J. R. Laird. „Overview of New Technologies for Lower Extremity Revascularization“. *Circulation* 116, Nr. 18 (30. Oktober 2007): S.2072–2085. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715433>.
- Rothwell, P. M., A. J. Coull, L. E. Silver, J. F. Fairhead, M. F. Giles, C. E. Lovelock, J. N. E. Redgrave, u. a. „Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study)“. *The Lancet* 366, Nr. 9499 (2005): S.1773–1783.
- Rutherford, R. B. „Clinical Staging of Acute Limb Ischemia as the Basis for Choice of Revascularization Method: When and How to Intervene“. *Seminars in Vascular Surgery* 22, Nr. 1 (März 2009): S.5–9. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2008.12.003>.

- Rutherford, R. B., J. D. Baker, C. Ernst, K. W. Johnston, J. M. Porter, S. Ahn und D. N. Jones. „Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version“. *Journal of vascular surgery* 26, Nr. 3 (1997): S.517–538.
- Sarac, Timur P., Daniel Hilleman, Frank R. Arko, Christopher K. Zarins, und Kenneth Ouriel. „Clinical and Economic Evaluation of the Trellis Thrombectomy Device for Arterial Occlusions: Preliminary Analysis“. *Journal of Vascular Surgery* 39, Nr. 3 (März 2004): S.556. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2003.10.061>.
- Savji, N., C. B. Rockman, A. H. Skolnick, Y. Guo, M. A. Adelman, T. Riles und J. S. Berger. „Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories“. *Journal of the American College of Cardiology* 61, Nr. 16 (April 2013): S.1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.054>.
- Schillinger, M., W. Mlekusch, M. Haumer, S. Sabeti, R. Ahmad, und E. Minar. „Angioplasty and Elective Stenting of de Novo versus Recurrent Femoropopliteal Lesions: 1-Year Follow-Up“. *Journal of Endovascular Therapy: An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists* 10, Nr. 2 (April 2003): S.288. [https://doi.org/10.1583/1545-1550\(2003\)010](https://doi.org/10.1583/1545-1550(2003)010).
- Schumann, R., J. Rieger, und M. Ludwig. „Akute periphere arterielle Verschlusskrankheit“. *Medizinische Klinik* 102, Nr. 6 (Juni 2007): S.457–471. <https://doi.org/10.1007/s00063-007-1059-7>.
- Schuyler, J.W., M. R. Patel, D. Dai, S. Vemulapalli, S. Subherwal, J. Stafford und E. D. Peterson. „High Mortality Risks after Major Lower Extremity Amputation in Medicare Patients with Peripheral Artery Disease“. *American Heart Journal* 165, Nr. 5 (Mai 2013): S.809–815, 815.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.12.002>.
- Schwarzwälder, U., und T. Zeller. „Acute limb ischemia“. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946) 138, Nr. 14 (April 2013): S.691–694. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333003>.
- Sedghi, Y., T. J. Collins und C. J. White. „Endovascular Management of Acute Limb Ischemia“. *Vascular Medicine (London, England)* 18, Nr. 5 (Oktober 2013): S.307–313. <https://doi.org/10.1177/1358863X13505643>.
- Selvin, E. „Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus“. *Annals of Internal Medicine* 141, Nr. 6 (21. September 2004): S.421. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007>.
- Selvin, E., K.t Wattanakit, M. W. Steffes, J. Coresh und A. R. Sharrett. „HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes the Atherosclerosis Risk in Communities study“. *Diabetes care* 29, Nr. 4 (2006): S.877–882.

- Semba, C. P., T. P. Murphy, C. W. Bakal, K. A. Calis, und T. A. Matalon. „Thrombolytic Therapy with Use of Alteplase (Rt-PA) in Peripheral Arterial Occlusive Disease: Review of the Clinical Literature. The Advisory Panel“. *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 11, Nr. 2 Pt 1 (Februar 2000): S.149.
- Shortell, C. K., R. Queiroz, M. Johansson, D. Waldman, K. A. Illig, K. Ouriel, und R. M. Green. „Safety and Efficacy of Limited-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Vascular Occlusion“. *Journal of Vascular Surgery* 34, Nr. 5 (November 2001): 854–59. <https://doi.org/10.1067/mva.2001.118589>.
- Sigvant, B., K. Wiberg-Hedman, D. Bergqvist, O. Rolandsson, B. Andersson, E. Persson und E. Wahlberg. „A Population-Based Study of Peripheral Arterial Disease Prevalence with Special Focus on Critical Limb Ischemia and Sex Differences“. *Journal of Vascular Surgery* 45, Nr. 6 (Juni 2007): S.1185–9111. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.02.004>.
- Silva, J. A., S. R. Ramee, T. J. Collins, J. S. Jenkins, A. J. Lansky, G. M. Ansel, B. L. Dolmatch, u. a. „Rheolytic Thrombectomy in the Treatment of Acute Limb-Threatening Ischemia: Immediate Results and Six-Month Follow-up of the Multicenter AngioJet Registry. Possis Peripheral AngioJet Study AngioJet Investigators“. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 45, Nr. 4 (Dezember 1998): S.386–393.
- Slegt, J. van der, H. C. Flu, E. J. Veen, G. H. Ho, H. G. W. de Groot, L. D. Vos und L. van der Laan. „Adverse Events after Treatment of Patients with Acute Limb Ischemia“. *Annals of Vascular Surgery* 29, Nr. 2 (Februar 2015): S.293. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.10.022>.
- Sobel, GW, Mohler SR, Jones NW, et al. „Urokinase: an activator of plasma fibrinolysin extracted from urine“. *Am J Physiol.*, Nr. 171 (1952): S.768–769.
- Spanos, K., A. Athanasoulas, C. Argyriou, I. Vassilopoulos, und A. D. Giannoukas. „Acute Limb Ischemia and Anticoagulation in Patients with History of Atrial Fibrillation“. *International Angiology: A Journal of the International Union of Angiology*, 5. Juni 2015. S. 510.
- Stanek, F., R. Ouhרבkova und Da. Prochazka. „Percutaneous Mechanical Thrombectomy in the Treatment of Acute and Subacute Occlusions of the Peripheral Arteries and Bypasses“. *VASA. Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten* 45, Nr. 1 (Januar 2016): S.49–56. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000495>.
- Starck, E. E., J. C. McDermott, A. B. Crummy, W. D. Turnipseed, C. W. Acher, und J. H. Burgess. „Percutaneous Aspiration Thromboembolectomy“. *Radiology* 156, Nr. 1 (Juli 1985): S.61. <https://doi.org/10.1148/radiology.156.1.3159042>.

- Statistisches Bundesamt. „Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)“, 6.2.1, 12 (13. März 2013): S.1-101.
- Statistisches Bundesamt. „Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)“, 6.2.1, 12 (2. Oktober 2015): S.1-109.
- Storck, M. und H.-J. Wagner. „Periphere arterielle Verschlusskrankheit und akute Extremitätenischämie“. *Der Chirurg* 78, Nr. 7 (Juli 2007): S.611–19.
<https://doi.org/10.1007/s00104-007-1369-6>.
- Sultan, S., W. Tawfik und N. Hynes. „Ten-Year Technical and Clinical Outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II Infrainguinal C/D Lesions Using Duplex Ultrasound Arterial Mapping as the Sole Imaging Modality for Critical Lower Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 57, Nr. 4 (April 2013): S.1038–1045.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.005>.
- Suzuki, K., T. Uemura, M. Kikuchi, Y. Ishihara und S. Ichioka. „Acute Limb-Threatening Ischemia Associated With Antiphospholipid Syndrome: A Report of Two Cases“. *The Journal of Foot and Ankle Surgery: Official Publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 55, Nr. 6 (Dezember 2016): S.1318.
<https://doi.org/10.1053/j.jfas.2016.01.002>.
- Taha, A. G., R.I. M. Byrne, E. D. Avgerinos, L. K. Marone, M. S. Makaroun und R. A. Chaer. „Comparative Effectiveness of Endovascular versus Surgical Revascularization for Acute Lower Extremity Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 61, Nr. 1 (Januar 2015): S.147–154. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.06.109>.
- Tavris, D. R., Y. Wang, S. Jacobs, B. Gallauresi, J. Curtis, J. Messenger, F. S. Resnic, und S. Fitzgerald. „Bleeding and Vascular Complications at the Femoral Access Site Following Percutaneous Coronary Intervention (PCI): An Evaluation of Hemostasis Strategies“. *The Journal of Invasive Cardiology* 24, Nr. 7 (Juli 2012): S.328.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.-L., Baumgartner I., Clement D., u. a. „ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases: Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)“. *European Heart Journal* 32, Nr. 22 (November 2011): S.2885–2889.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr211>.
- Thompson, J. E. „The Evolution of Surgery for the Treatment and Prevention of Stroke: The Willis Lecture“. *Stroke* 27, Nr. 8 (1. August 1996): S.1427.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1427>.

- Thompson, M. M., R. D. Sayers, A. Reid, M. J. Underwood, und P. R. Bell. „Quality of Life Following Infragenic Bypass and Lower Limb Amputation“. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery: The Official Journal of the European Society for Vascular Surgery* 9, Nr. 3 (April 1995): S.310–313.
- Twine, C. P. und A. D. McLain. „Graft Type for Femoro-Popliteal Bypass Surgery“. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Nr. 5 (Mai 2010): S.1-89. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001487.pub2>.
- Tzoulaki, I., G. D. Murray, A. J. Lee, A. Rumley, G. D. O. Lowe und F. G. R. Fowkes. „Relative Value of Inflammatory, Hemostatic, and Rheological Factors for Incident Myocardial Infarction and Stroke: The Edinburgh Artery Study“. *Circulation* 115, Nr. 16 (April 2007): S.2119–2127. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635029>.
- Vemulapalli, S., M. R. Patel und W. S. Jones. „Limb Ischemia: Cardiovascular Diagnosis and Management from Head to Toe“. *Current Cardiology Reports* 17, Nr. 7 (Juli 2015): S.1-12. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0611-y>.
- Walker, T. G. „Acute Limb Ischemia“. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 12, Nr. 2 (Juni 2009): S.117–129. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2009.08.005>.
- Wang, J. C., A. H. Kim und V. S. Kashyap. „Open Surgical or Endovascular Revascularization for Acute Limb Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 63, Nr. 1 (Januar 2016): S.270–278. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.09.055>.
- Wasilewska, M. und I. Gosk-Bierska. „Thromboembolism Associated with Atrial Fibrillation as a Cause of Limb and Organ Ischemia“. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 22, Nr. 6 (Dezember 2013): S.865–873.
- Willigendael, E. M., J. A.W. Teijink, M. Bartelink, B. W. Kuiken, J. Boiten, F. L. Moll, H. R. Büller und M. H. Prins. „Influence of Smoking on Incidence and Prevalence of Peripheral Arterial Disease“. *Journal of Vascular Surgery* 40, Nr. 6 (Dezember 2004): S.1158–1165. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.08.049>.
- Wissgott, C., P. Kamusella, A. Richter, P. Klein-Weigel, T. Schink, und H. J. Steinkamp. „Treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion: comparison of mechanical rotational thrombectomy with ultrasound-enhanced lysis“. *Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Röntgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin* 180, Nr. 6 (Juni 2008): S.547–552. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027216>.
- Yeager, R. A., G. L. Moneta, L. M. Taylor, D. W. Hamre, D. B. McConnell, und J. M. Porter. „Surgical Management of Severe Acute Lower Extremity Ischemia“. *Journal of Vascular Surgery* 15, Nr. 2 (Februar 1992): S.385-393.

Ziegler, A, S Lange, und R Bender. „Survival analysis: Cox regress“. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129 (November 2004): S.1–3. <https://doi.org/10.1055/s-2004-836074>.

7. Verzeichnis der akademischen Lehrer

In Marburg: Adamkiewicz, Arndt, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Berger, Bertoune, Bette, Bien, Brehm, Brödje, Buerke, Busch, Carl, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Decher, Diener, Dodel, Donner-Banzhoff, Efe, Eickmann, Ellenrieder, Engenhart-Cabillic, Falkenberg, Fendrich, Feuser, Franz, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Galambos, Garn, Gebhardt, Geks, Götze, Gress, Gress, Schäfer, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Haberhausen, Helwig-Rolle, Hertl, Herz, Höffken, Höfken, Hofmann, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kappus, Kerwat, Kill, Kinscherf, Kircher, Knipper, König, Koolman, Krones, Kruse, Kuhnt, Kussin, Leube, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Moll, Möller, Müller, Mutters, Mutters, Naumamn, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nockher, Oberkircher, Oberthür, Oertel, Oliver, Opitz, Ossendorf, Otero Vazquez, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Quennet, Quint, Mueller, Reese, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Ritter, Ritz, Roelcke, Rolfes, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schierl, Schneider, Schönbauer, Schratt, Schüttler, Schütz, Schwarting, Schwery, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Shams-Eldin, Sommer, Sprengler, Stahl, Steininger, Steitz-Naumann, Stibane, Stief, Strik, Tackenberg, Thieme, Thum, Thursar, Timmesfeld, Toussaint, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Wahl, Weber, Weihe, Weisser, Werner, Westermann, Wilhelm, Wittig, Wollmer, Wrocklage, Wulf, Zemlin, Zentgraf

In Bern: Arnold, Bassetti, Fischer

In Wroclaw: Bolanowski, Chybicka, Dragan, Grabowski, Iwanczak, Kielan, Knysz, Kornafel, Kosmala, Kuliczowski, Lewandowicz-Uszynska, Mazur, Mysiak, Podemski, Sutkowski, Szyber, Szymkiewicz, Wiland, Zimmer

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch, der Direktor der Klinik für Viszeral Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie und Herrn Dr. med. Josef Geks, Leiter der Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, danke ich sehr herzlich für die einzigartige Möglichkeit, meine Promotion an ihrer Klinik durchzuführen.

Mein außerordentlicher Dank gilt Frau PD. Dr. med. Caroline Rolfes, Oberärztin in der Intensivmedizin am Klinikum Kassel, und Dr. med. Dennis Josephs, Assistenzarzt für Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Köln, für die Überlassung des interessanten Themas, die Bereitstellung der erforderlichen Daten und Räumlichkeiten, Unterstützung bei der Konzeption der Arbeit sowie Begleitung und Beratung während des gesamten Arbeits- und Schreibprozesses.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Andreas H. Mahnken, Direktor der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, für die Kooperation bei der Erfassung der Patienten, die endovaskulär behandelt wurden.

Ein außerordentlicher Dank geht ebenfalls an Prof. Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld am Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie für die statistische Beratung, Planung der Arbeit und Durchführung der Cox Regressionsanalyse.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Frau Rosmarie Fichtenkamm-Barde und Klaus-Georg Barde für die allumfassende, liebevolle und finanzielle Unterstützung während des gesamten Studiums, insbesondere ihre Begleitung und Beratung in jeglichen Aspekten der Arbeit.

Weiterhin danke ich besonders meiner Partnerin, Marta Śleboda, meinem Bruder Valentin Barde, meiner Mitbewohnerin Anna Heuer, meinen guten Freunden Nora Bonney und Johannes Hergt und allen anderen Freunden, die mir während des gesamten Arbeitsprozesses zur Seite gestanden haben.